

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393051 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.12.19

(51) Int. Cl. C07C 233/76 (2006.01)
C07C 237/22 (2006.01)
C07D 217/26 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.04.29

(54) ИНГИБИТОРЫ PCNA И ИНГИБИТОРЫ EGFR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

(31) 63/182,408

(72) Изобретатель:

(32) 2021.04.30

Лингеман Роберт, Малкас Линда Х.,
Хикки Роберт Дж. (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/026928

(74) Представитель:

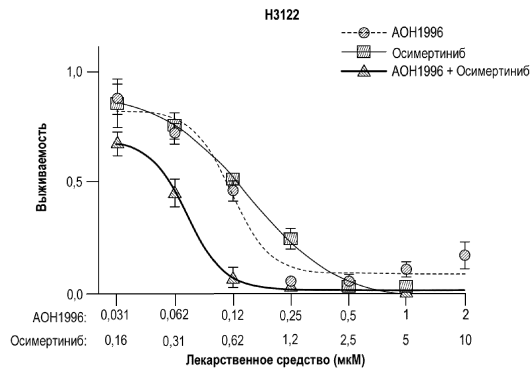
(87) WO 2022/232509 2022.11.03

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

СИТИ ОФ ХОУП (US)

(57) В настоящем документе описаны, помимо прочего, способы лечения рака с использованием ингибитора EGFR-TK и ингибитора PCNA и фармацевтические композиции, содержащие ингибитор EGFR-TK и ингибитор PCNA.



202393051

A1

A1

202393051

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579434EA/10

ИНГИБИТОРЫ PCNA И ИНГИБИТОРЫ EGFR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает преимущество приоритета по отношению к патентной заявке США № 63/182,408, поданной 30 апреля 2021 г., описание которой полностью включено в настоящий документ путем ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Рак легких является наиболее распространенным раком в мире, при этом немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет примерно 85% случаев рака легких. В западных странах у 10-15% пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) экспрессируются мутации рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) в их опухолях, а в азиатских странах сообщили о доле, составляющей 30-40%. Преобладающие онкогенные мутации EGFR (L858R и ex19del) составляют примерно 90% при НМРЛ, связанном с EGFR. Было описано, что инсерционные мутации в экзоне 20 EGFR (Ex20ins) составляют 4-10% всех мутаций EGFR у пациентов. Инсерционные мутации в экзоне 20 EGFR включают мутации дубликации EGFR 20.

[0003] Пациентам с мутацией EGFR дают ингибитор EGFR в качестве терапии первой линии. Тем не менее у большинства пациентов развивается приобретенная резистентность. У доли до 50% пациентов с НМРЛ, несущих первичную мутацию EGFR, пролеченных обратимыми ингибиторами тирозинкиназы EGFR (ингибиторы EGFR-ТК) первого поколения, также называемыми ингибиторами EGFR-ТК первого поколения, такими как эрлотиниб, гефитиниб и икотиниб, развивается вторичная мутация Т790М «гена-привратника». Для преодоления этого механизма резистентности были разработаны ингибиторы EGFR-ТК второго поколения (такие как афатиниб и дакомитиниб). Они являются необратимыми агентами, которые ковалентно связываются с цистеином 797 в сайте для АТФ EGFR. Ингибиторы EGFR-ТК второго поколения эффективны как в отношении активирующих (L858R, ex19del) мутаций, так и в отношении приобретенной мутации Т790М в доклинических моделях. Однако их клиническая эффективность оказалась ограниченной.

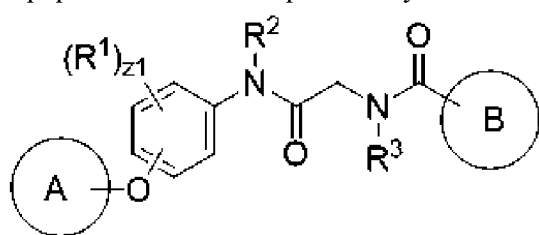
[0004] Это привело к разработке EGFR-ТКИ третьего поколения, которые щадят EGFR WT и также обладают относительной равной эффективностью в отношении активирующих мутаций EGFR (L858R, ex19del) и приобретенной Т790М. Были разработаны ТКИ EGFR третьего поколения, такие как осимертиниб и роцилетиниб. Осимертиниб (TAGRISSO®, AstraZeneca) был одобрен для лечения пациентов с позитивным по метастатической мутации Т790М рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ), который прогрессирует при терапии ингибитором тирозинкиназы (ТКИ) EGFR или после нее.

[0005] Однако не было показано, что лечение ингибиторами EGFR-ТК однозначно приводит к увеличению общей выживаемости. Следовательно, существует потребность в

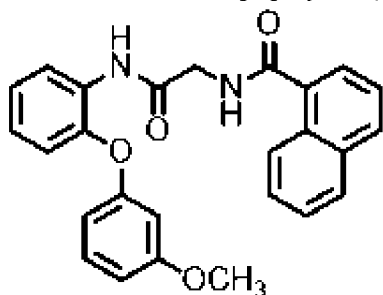
дополнительных вариантах лечения пациентов с раком, связанным с EGFR. Описание направлено на эти, а также на другие важные цели.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем документе предложены способы лечения рака посредством введения субъекту эффективного количества ингибитора EGFR-ТК и эффективного количества ингибитора ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA). В вариантах осуществления ингибитор PCNA представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль:



[0007] В настоящем документе предложены способы лечения рака посредством введения субъекту эффективного количества ингибитора EGFR-ТК и эффективного количества соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли:



[0008] В настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор EGFR-ТК, ингибитор PCNA и фармацевтически приемлемый эксципиент. В вариантах осуществления ингибитор PCNA представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В вариантах осуществления ингибитор PCNA представляет собой соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемую соль.

[0009] Эти и другие варианты осуществления описания подробно представлены в настоящем документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0010] На **ФИГ. 1A-1D** показаны результаты для АОН1996, протестированного в комбинации с ингибиторами тирозинкиназы (ТКИ) EGFR гифитинибом, афатанибom, нератинибом и эрлотинибом. Комбинация была наиболее эффективной для уничтожения клеточной линии MCF7, модели клеточной линии рака молочной железы. На **ФИГ. 1B-1C** при дозе 0,5/3,7 верхняя линия представляет АОН1996, а средняя линия представляет афатиниб.

[0011] На **ФИГ. 2A-2F** показаны результаты двух диапазонов доз гифитиниба в комбинации с АОН1996 для проверки увеличения эффективности в клеточных линиях

немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) H358, H3122 и H2228, которые экспрессируют EGFR дикого типа. На **ФИГ. 2A-2F** квадрат обозначает гетифиниб, круг обозначает АОН1996, а треугольник обозначает комбинацию гетифиниба и АОН1996. Линия, содержащая как круги, так и квадраты, обозначает АОН1996, так как квадрат представляет собой круг с линиями стандартного отклонения выше и ниже.

[0012] На **ФИГ. 3** представлено исследование доз для GI50 АОН1996 и гетифиниба на панели клеточных линий НМРЛ, которые экспрессируют EGFR дикого типа. Значения GI50 для клеточных линий H358, H3122 и H2228 были получены из кривых дозозависимого ответа, построенных в нашей лаборатории. Значения GI50 для остальных клеточных линий были получены через программу экспериментального лечения Национального института рака.

[0013] На **ФИГ. 4A-4C** представлены исследования дозозависимого ответа, в которых сравниваются только АОН1996, только осимертиниб и АОН1996 и осимертиниб в комбинации на клеточных линиях НМРЛ с EGFR дикого типа.

[0014] На **ФИГ. 5A-5F** показаны исследования дозозависимого ответа АОН1996/осимертиниба на клеточных линиях НМРЛ с мутированным EGFR. Клеточные линии HCC827 и H1975 имеют мутацию EGFR L858R, которая активирует EGFR и сенсibiliзирует клеточные линии к ТКИ EGFR. Клеточная линия H1975 имеет дополнительную мутацию T790M, которая придает резистентность к ТКИ первого и второго поколения, но не к ТКИ третьего поколения, например осимертинибу. Клеточные линии HCC827-R и H1975-R имеют приобретенную резистентность к осимертинибу, и они были более чувствительны к осимертинибу в комбинации с АОН1996, чем к любому лекарственному средству по отдельности (**ФИГ. 5B, 5D**). **ФИГ. 5E**: при определении характеристик НМРЛ, который имеет резистентность к осимертинибу, было обнаружено много геномных изменений, которые способствуют резистентности. Некоторые из этих изменений присутствуют в клеточной линии NCI60 и представлены на диаграмме. Каждый круг обозначает клеточные линии с резистентностью, вызванной геномными изменениями, перечисленными на оси x. Мутантные клеточные линии BRAF и KRAS имели заметное искажение в распределении в отношении чувствительности к АОН1996. **ФИГ. 5F**: при исследовании дозозависимого ответа две клеточные линии (14837, 14838), сконструированные для экспрессии онкогенного KRAS в присутствии доксициклина (Dox), обрабатывали возрастающими дозами АОН1996. Две клеточные линии были чувствительны к АОН1996, когда экспрессируется мутантный KRAS, но не при супрессии экспрессии.

[0015] На **ФИГ. 6A-6C** показано выделение фракций хроматина из клеток HCC827, обработанных только АОН1996 или осимертинибом или в комбинации. **ФИГ. 6A**: кривая роста клеток HCC827, обработанных 500 нМ АОН1996 или 4 нМ осимертиниба по отдельности или в комбинации. Фракционирование хроматина выполняли на параллельном наборе обработанных клеток во временной точке 24 часа. **ФИГ. 6B-6C**: после фракционирования образцы разделяли посредством электрофореза в

полиакриламидном геле и проводили иммуноблоттинг для обнаружения PCNA. Понсо S использовали для окрашивания блота для общего белка для оценки загрузки и последовательности переноса между образцами. Данные показывают, что комбинация АОН1996 с осимертинибом для обработки клеток HCC827 приводила к ускоренной потере PCNA в хроматине.

[0016] На **ФИГ. 7А-7В** показаны антитела, нацеленные на EGFR, используемые при лечении колоректального рака (CRC). Клеточные линии CRC особенно чувствительны к АОН1996. CRC с активирующими KRAS и BRAF мутациями часто трудно лечить, но клеточные линии с мутантным KRAS и BRAF реагируют на АОН1996. **ФИГ. 7А:** IC50 для клеточных линий CRC относительно остальных клеточных линий NCI60. **ФИГ. 7В:** IC50 для АОН1996 на клеточных линиях CRC, классифицированных по наличию и типу мутации пути Ras-Raf-Mek-Erk. IC50 для клеточных линий NCI60 определяли посредством программы экспериментального лечения NCI. Статус мутации клеточных линий CRC был обнаружен в базе данных Cellosaurus.

[0017] На **ФИГ. 8А-8D** показано, что комбинация АОН1996 и осимертиниба более эффективна при уничтожении клеточных линий HMPJ с EGFR дикого типа (H3122, H358) и мутированным EGFR (HCC827, H1975), чем монотерапия любым лекарственным средством по отдельности.

[0018] **ФИГ. 9:** клетки MDA-MB-468 помещали в бессывороточную среду на 24 часа, а затем обрабатывали АОН1996 и осимертинибом в течение 30 минут перед стимулированием клеток посредством добавления EGF в течение 15 минут. Контрольные клетки, обработанные DMSO, демонстрируют типичный характер окрашивания клеток на ранней/средней и поздней S-фазе. Клетки, обработанные АОН1996, накапливали EGFR в клеточной мембране, у них исчезало окрашивание PCNA в ядре и увеличивалась локализация PCNA в цитоплазме. Клетки, обработанные обоими лекарственными средствами, по-видимому, имели нарушенную локализацию и ослабленную флуоресценцию EGFR и ядерное окрашивание PCNA, которые часто были сегментированы.

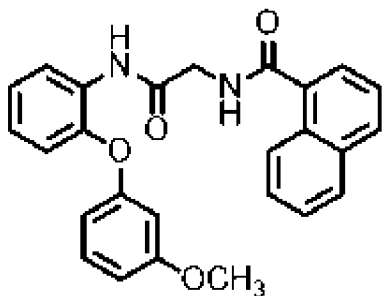
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0019] Если не указано иное, технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют то же значение, которое обычно понимается рядовым специалистом в данной области. См., например, Singleton et al., Dictionary of Microbiology and Molecular Biology, 2nd ed., J. Wiley & Sons (New York, NY 1994); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989). При практическом применении или тестировании данного описания могут применяться любые способы, устройства и материалы, аналогичные или эквивалентные описанным в настоящем документе. Химические структуры и формулы, изложенные в настоящем документе, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии. Следующие определения приведены для облегчения понимания некоторых терминов, часто используемых в настоящем документе,

и не подразумевают ограничения объема настоящего описания.

[0020] Термин «ядерный антиген пролиферирующих клеток», или «PCNA», относится к белку примерно 29 кДа, который самособирается в белковый комплекс, состоящий из 3 субъединиц отдельных белков PCNA. Вместе эти соединенные молекулы PCNA образуют ДНК-зажим, который действует как фактор процессивности для ДНК-полимеразы δ в эукариотических клетках. Термин «PCNA» может относиться к нуклеотидной последовательности или белковой последовательности PCNA человека (например, Entrez 5111, Uniprot P12004, RefSeq NM_002592 или RefSeq NP_002583). Термин «PCNA» включает в себя как форму дикого типа нуклеотидных последовательностей или белков, так и любые их мутанты. В вариантах осуществления PCNA имеет нуклеотидную последовательность, соответствующую регистрационному номеру GI:33239449, соответствующую RefSeq NM_002592.2, соответствующую регистрационному номеру GI:4505641 или соответствующую RefSeq NP_002583.1.

[0021] Термин «АОН1996» относится к соединению формулы (A), имеющему структуру:



(A). В вариантах осуществления соединение формулы (A) находится в форме фармацевтически приемлемой соли.

[0022] В настоящем документе термин «белок EGFR» или «EGFR» включает в себя любую из рекомбинантных или природных форм рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), также известного как ErbB-1 или HER1 у людей, или их варианты или гомологи, которые сохраняют активность EGFR (например, в пределах по меньшей мере 50%, 80%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% активности по сравнению с EGFR). В вариантах осуществления варианты или гомологи имеют идентичность по меньшей мере 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или 100% аминокислотной последовательности по всей длине последовательности или на части последовательности (например, на непрерывной части аминокислотной последовательности длиной 50, 100, 150 или 200 аминокислот) по сравнению с природным белком EGFR. В вариантах осуществления белок EGFR по существу идентичен белку, идентифицированному по регистрационному номеру UniProt P00533, либо варианту или гомологу, по существу идентичному белку с этим регистрационным номером. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой рецепторную тирозинкиназу, которая связывает лиганды семейства EGF и активирует несколько основных путей, включая путь RAS-RAF-МЕК-ERK, путь PI3K-АКТ, путь PLC-гамма-PKC и путь STAT. В дополнение к своей роли на клеточной поверхности EGFR также активен в ядре, где он принимает участие в пролиферации

клеток, репарации ДНК и химиорезистентности. Сигнальный путь EGFR часто положительно регулируется при раковых заболеваниях.

[0023] Термин «мутации EGFR» относится к мутациям в белке EGFR. Примеры мутаций в белке EGFR включают в себя L858R, ex19del, T790M и Ex20ins. Ex20ins (или инсерционные мутации в Ex 20) включают в себя одиночные инсерционные мутации и мутации дупликации.

[0024] Термин «тирозинкиназа» относится к ферментам, которые активируют белки посредством каскадов сигнальной трансдукции. Белки активируют посредством добавления фосфатной группы из АТФ к тирозиновым остаткам белков, называемого фосфорилированием.

[0025] Термин «ингибирование», «ингибировать» «ингибирующий» и т. п. применительно к взаимодействию белок-ингибитор означает отрицательное влияние (например, снижение) на активность или функцию белка по сравнению с активностью или функцией белка в отсутствие ингибитора. В вариантах осуществления ингибирование означает отрицательное изменение (например, уменьшение) концентрации или уровней белка относительно концентрации или уровня белка в отсутствие ингибитора. В вариантах осуществления ингибирование относится к ослаблению заболевания или симптомов заболевания. В вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности определенного белка-мишени. Таким образом, ингибирование включает, по меньшей мере отчасти, частичное или полное блокирование стимуляции, снижение, предупреждение или отсрочку активации, или инактивацию, десенсибилизацию или понижающую регуляцию сигнальной трансдукции или ферментативной активности, или количества белка. В вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности белка-мишени вследствие прямого взаимодействия (например, ингибитор связывается с целевым белком). В вариантах осуществления ингибирование относится к снижению активности белка-мишени вследствие непрямого взаимодействия (например, ингибитор связывается с белком, который активирует целевой белок, таким образом предотвращая активацию целевого белка).

[0026] Термины «ингибитор», «репрессор», или «антагонист», или «отрицательный регулятор» взаимозаменяемо относятся к веществу, способному обнаружимо снижать экспрессию или активность данного гена или белка. Антагонист может снижать экспрессию или активность на 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более по сравнению с контрольным образцом в отсутствие антагониста. В вариантах осуществления экспрессия или активность в 1,5 раза, в 2 раза, в 3 раза, в 4 раза, в 5 раз, в 10 раз ниже, чем экспрессия или активность в отсутствие антагониста.

[0027] Термин «ингибитор EGFR-ТК», или «ингибитор тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста», или «ТКИ EGFR» относится к ингибиторам тирозинкиназы, которые ингибируют или блокируют активацию нисходящего сигнального пути, индуцируемого EGFR, посредством связывания с АТФ-связывающими сайтами (например, ингибиторы тирозинкиназы связываются с EGFR и ингибируют

связывание АТФ с тирозинкиназным доменом EGFR). Ингибиторы EGFR-ТК можно использовать для лечения видов рака, имеющих мутации EGFR и/или aberrantную активацию EGFR. Примеры ингибиторов EGFR-ТК включают в себя осимертиниб, gefitinib, afatinib, neratinib, erlotinib, rociletinib, olmutinib, lazertinib, nazartinib, naxvotinib, mavelertinib, abivertinib, olaferitinib, alflutinib, amivantamab, tarloxitinib, mobocertinib, savolitinib, capmatinib, cetuxsimaab, panitumumab, lapatinib, dacomitinib, necitumumab, vandetanib, icotinib, canertinib, allitinib, varlitinib, tizevatinib, pelitinib, sapitinib, EAI045 (номер CAS 1942114-09-1 или 2-(5-фтор-2-гидроксифенил)-2-(3-оксо-1H-изоиндол-2-ил)-N-(1,3-тиазол-2-ил)ацетамид)), TAK-285 (N-[2-[4-[3-хлор-4-[3-(трифторметил)фенокси]-анилино]пирроло[3,2-d] пиримидин-5-ил] этил]-3-гидрокси-3-метилбутанамид), AG-1478 (тирфостин AG1478 или N-(3-хлорфенил)-6,7-диметокси-4-хиназолинанин), AEE788 (6-{4-[(4-этил-1-пиперазинил)метил]фенил}-N-[(1R)-1-фенилэтил]-1H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-амин), **CUDC-101** (7-[[4-(3-этинилфениламино)-7-метоксихиназолин-6-ил]окси]-N-гидроксигептанамид), WZ8040 (N-[3-[[5-хлор-2-[4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]амино]-4-пиримидинил]тио]фенил]-2-пропенамид), WZ4002 (N-[3-[[5-хлор-2-[2-метокси-4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]амино]-4-пиримидинил]окси]фенил]-2-пропенамид), WZ3146 (N-[3-[[5-хлор-2-[[4-(4-метил-1-пиперазинил)фенил]амино]-4-пиримидинил]окси]фенил]-2-пропенамид), AG-490 ((2E)-2-циано-3-(3,4-дигидроксифенил)-N-(фенилметил)-2-пропенамид) и PD153035 (N-(3-бромфенил)-6,7-диметокси-4-хиназолинамин). Ингибиторы EGFR-ТК, описанные в настоящем документе, могут иметь форму фармацевтически приемлемой соли.

[0028] В настоящем документе термин «aberrantный» относится к отличному от нормы. При использовании для описания ферментативной активности «aberrantный» относится к активности, которая больше или меньше нормального контроля или среднего значения для нормальных контрольных образцов без заболевания. Aberrantная активность может относиться к величине активности, которая приводит к заболеванию, причем возврат aberrantной активности к нормальной или не связанной с заболеванием величине (например, посредством введения соединения или применения способа, описанного в настоящем документе) приводит к ослаблению заболевания или одного или более симптомов заболевания.

[0029] В настоящем документе термин «сигнальный путь» относится к сериям взаимодействий между клеточными и необязательно внеклеточными компонентами (например, белками, нуклеиновыми кислотами, малыми молекулами, ионами, липидами), которые передают изменение в одном компоненте одному или более другим компонентам, которые, в свою очередь, могут передавать изменение дополнительным компонентам, которые необязательно распространяются на другие компоненты сигнального пути.

[0030] Термин «алкил», сам по себе или в составе другого заместителя, означает, если не указано иное, линейную (т. е. неразветвленную) или разветвленную нециклическую углеродную цепь (или углерод), или их комбинацию, которая может быть

полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной и может включать в себя двух- и поливалентные радикалы, имеющие обозначенное количество атомов углерода (т. е. C₁-C₁₀ означает от одного до десяти атомов углерода). Примеры насыщенных углеводородных радикалов включают в себя, без ограничений, группы, такие как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, (циклогексил)метил, гомологи и изомеры, например, н-пентила, н-гексила, н-гептила, н-октила и т. п. Ненасыщенная алкильная группа представляет собой группу, имеющую одну или более двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, не ограничиваясь перечисленным, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1- и 3-пропинил, 3-бутинил, а также высшие гомологи и изомеры. Алкокси представляет собой алкил, присоединенный к остальной части молекулы посредством кислородного линкера (-O-). Алкильный фрагмент может представлять собой алкенильный фрагмент. Алкильный фрагмент может представлять собой алкинильный фрагмент. Алкильный фрагмент может быть полностью насыщенным.

[0031] Термин «алкилен», сам по себе или в составе другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, производный от алкила, примером чего является, без ограничений, -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет иметь от 1 до 24 атомов углерода, при этом те группы, которые имеют 10 или менее атомов углерода, являются в настоящем изобретении предпочтительными. «Низший алкил» или «низший алкилен» представляет собой алкильную или алкиленовую группу с более короткой цепью, обычно содержащую восемь или менее атомов углерода. Термин «алкенилен», сам по себе или как часть другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, производный от алкена.

[0032] Термин «гетероалкил», сам по себе или в комбинации с другим термином, означает, если не указано иное, стабильную линейную или разветвленную нециклическую цепь или их комбинации, включающую в себя по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом (например, O, N, S, Si или S), и при этом атомы азота и серы могут необязательно быть окислены, а гетероатом азота может необязательно быть кватернизован. Гетероатом (-ы) (например, O, N, P, S или Si) может (могут) находиться в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Примеры включают в себя, без ограничений: -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂, -S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, -O-CH₂-CH₃ и -CN. До двух или трех гетероатомов могут быть последовательными, как, например, -CH₂-NH-OCH₃ и -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Гетероалкильная функциональная группа может включать в себя один гетероатом. Гетероалкильная функциональная группа может включать в себя два необязательно разных гетероатома. Гетероалкильная функциональная группа может включать в себя три необязательно разных гетероатома. Гетероалкильная функциональная

группа может включать в себя четыре необязательно разных гетероатома.

[0033] Термин «гетероалкилен», отдельно или в составе другого заместителя, означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из гетероалкила, примером которого является, без ограничений, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. В случае гетероалкиленовых групп гетероатомы также могут занимать один или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т. п.). Кроме того, в случае алкиленовых и гетероалкиленовых линкерных групп направление записи формулы линкерной группы не подразумевает какой-либо конкретной ориентации линкерной группы. Например, формула $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ обозначается как $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ и как $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$. Как описано выше, гетероалкильные группы в настоящем документе включают в себя те группы, которые присоединены к остальной части молекулы посредством гетероатома, такого как $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{OR}'$, $-\text{SR}'$ и/или $-\text{SO}_2\text{R}'$. При упоминании «гетероалкила» с последующим перечислением конкретных гетероалкильных групп, таких как $-\text{NR}'\text{R}''$ или т. п., следует понимать, что термины «гетероалкил» и « $-\text{NR}'\text{R}''$ » не являются дублирующими или взаимоисключающими. Напротив, конкретные гетероалкильные группы перечислены для ясности. Таким образом, термин «гетероалкил» в настоящем документе не следует понимать как исключаящий конкретные гетероалкильные группы, такие как $-\text{NR}'\text{R}''$ и т. п.

[0034] Термины «циклоалкил» и «гетероциклоалкил», сами по себе или в комбинации с другими терминами, означают, если не указано иное, неароматические циклические варианты алкила и гетероалкила соответственно, причем атомы углерода, составляющие кольцо или кольца, не обязательно должны быть связаны с водородом из-за всех валентностей углерода, участвующих в связи с атомами, отличными от водорода. Кроме того, в случае гетероциклоалкила гетероатом может занимать положение, в котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают в себя, без ограничений, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексенил, 3-циклогексенил, циклогептил, 3-гидрокси-циклобут-3-енил-1,2-дион, 1H-1,2,4-триазолил-5(4H)-он, 4H-1,2,4-триазолил и т. п. Примеры гетероциклоалкила включают в себя, без ограничений, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т. п. «Циклоалкилен» и «гетероциклоалкилен», сами по себе или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, производный от циклоалкила и гетероциклоалкила соответственно. Гетероалкильная функциональная группа может включать в себя один гетероатом в кольце (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильная функциональная группа может включать в себя два необязательно разных гетероатома в кольце. Гетероалкильная функциональная группа может включать в себя три необязательно разных гетероатома в кольце.

[0035] Термины «галоген» или «галоген», сами по себе или в составе другого заместителя, означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода. Кроме

того, подразумевается, что такие термины, как «галогеналкил», включают моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин «галоген(C₁-C₄) алкил» включает, не ограничиваясь перечисленным, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т. п.

[0036] Термин «ацил» означает, если не указано иное, -C(O)R, где R представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0037] Термин «арил» означает, если не указано иное, полиненасыщенный ароматический углеводородный заместитель, который может представлять собой одно кольцо или множество колец (предпочтительно от 1 до 3 колец), которые конденсированы между собой (т. е. арил с конденсированной кольцевой системой) или связаны ковалентно. Арил с конденсированной кольцевой системой относится к множеству колец, конденсированных между собой, где по меньшей мере одна из конденсированных кольцевых систем представляет собой арильное кольцо. Термин «гетероарил» относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат по меньшей мере один гетероатом, такой как N, O или S, где атомы азота и серы необязательно окислены, а атом (-ы) азота необязательно кватернизован (-ы). Таким образом, термин «гетероарил» включает конденсированные кольцевые гетероарильные группы (т. е. несколько колец, конденсированных между собой, где по меньшей мере одна из конденсированных кольцевых систем представляет собой гетероароматическое кольцо). Гетероарилен с 5,6-конденсированной кольцевой системой относится к двум кольцам, конденсированным между собой, где одно кольцо имеет 5 членов, а другое кольцо имеет 6 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Аналогичным образом гетероарилен с 6,6-конденсированной кольцевой системой относится к двум кольцам, конденсированным между собой, где одно кольцо имеет 6 членов, и другое кольцо имеет 6 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. И гетероарилен с 6,5-конденсированной кольцевой системой относится к двум кольцам, конденсированным между собой, где одно кольцо имеет 6 членов, а другое кольцо имеет 5 членов, и где по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Гетероарильная группа может быть присоединена к остальной части молекулы через атом углерода или гетероатом. Не имеющие ограничительного характера примеры арильных и гетероарильных групп включают в себя 1-нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3-тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидил, 4-пиримидил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2-бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3-хинолил и 6-хинолил.

Заместители для каждой из указанных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбраны из группы приемлемых заместителей, описанных ниже. «Арилен» и «гетероарилен», сами по себе или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, производный от арила и гетероарила соответственно. Не имеющие ограничительного характера примеры арильных и гетероарильных групп включают в себя пиридинил, пиримидинил, тиофенил, тиенил, фуранил, индолил, бензоксадиазолил, бензодиоксилил, бензодиоксанил, тианафтанил, пирролопиридинил, индазолил, хинолинил, хиноксалинил, пиридопиразинил, хиназолинонил, бензоизоксазолил, имидазопиридинил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиофенил, фенил, нафтил, бифенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиразинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурилтиенил, пиридил, пиримидил, бензотиазолил, пуридил, бензимидазолил, изохинолил, тиадиазолил, оксадиазолил, пирролил, диазолил, триазолил, тетразолил, бензотиадиазолил, изотиазолил, пиразолопиримидинил, пирролопиримидинил, бензотриазолил, бензоксазолил или хинолил. Приведенные выше примеры могут быть замещенными или незамещенными, и двухвалентные радикалы каждого приведенного выше примера гетероарила представляют собой не имеющие ограничительного характера примеры гетероарилена. Гетероарильная функциональная группа может включать в себя один гетероатом в кольце. Гетероарильная функциональная группа может включать в себя два необязательно разных гетероатома в кольце. Гетероарильная функциональная группа может включать в себя три необязательно разных гетероатома в кольце. Гетероарильная функциональная группа может включать в себя четыре необязательно разных гетероатома в кольце. Арильная функциональная группа может иметь одно кольцо. Арильная функциональная группа может иметь два необязательно разных кольца. Арильная функциональная группа может иметь три необязательно разных кольца. Арильная функциональная группа может иметь четыре необязательно разных кольца. Гетероарильная функциональная группа может иметь одно кольцо. Гетероарильная функциональная группа может иметь два необязательно разных кольца. Гетероарильная функциональная группа может иметь три необязательно разных кольца.

[0038] Гетероциклоалкил-арил с конденсированной кольцевой системой представляет собой арил, конденсированный с гетероциклоалкилом. Гетероциклоалкил-гетероарил с конденсированной кольцевой системой представляет собой гетероарил, конденсированный с гетероциклоалкилом. Гетероциклоалкил-циклоалкил с конденсированной кольцевой системой представляет собой гетероциклоалкил, конденсированный с циклоалкилом. Гетероциклоалкил-гетероциклоалкил с конденсированной кольцевой системой представляет собой гетероциклоалкил, конденсированный с гетероциклоалкилом. Каждый из гетероциклоалкил-арила с конденсированной кольцевой системой, гетероциклоалкил-гетероарила с конденсированной кольцевой системой, гетероциклоалкил-циклоалкила с конденсированной кольцевой системой или гетероциклоалкил-гетероциклоалкила с конденсированной кольцевой системой может независимо быть незамещенным или

замещенным одним или более заместителями, описанными в настоящем документе.

[0039] В настоящем документе термин «оксо» означает кислород, связанный двойной связью с атомом углерода.

[0040] В настоящем документе термин «алкилсульфонил» означает функциональную группу, имеющую формулу $-S(O_2)-R'$, где R' представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу, как определено выше. R' может иметь установленное число атомов углерода (например, « C_1-C_4 алкилсульфонил»).

[0041] Каждый из приведенных выше терминов (например, «алкил», «гетероалкил», «циклоалкил», «гетероциклоалкил», «арил» и «гетероарил») включает в себя как замещенные, так и незамещенные формы указанного радикала. Ниже приведены предпочтительные заместители для каждого типа радикалов.

[0042] Заместители для алкильных и гетероалкильных радикалов (включая группы, часто называемые алкиленом, алкенилом, гетероалкиленом, гетероалкенилом, алкинилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, циклоалкенилом и гетероциклоалкенилом) могут представлять собой одну или более из множества групп, выбранных, без ограничений, из $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -галоген, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-C(NR'R'')=NR''''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C(=O)NR''R''''$, $-CN$, $-NO_2$, в количестве в диапазоне от нуля до $(2m' + 1)$, где m' представляет собой общее число атомов углерода в указанном радикале. Каждый из R , R' , R'' , R''' и R'''' предпочтительно независимо относится к водороду, замещенному или незамещенному гетероалкилу, замещенному или незамещенному циклоалкилу, замещенному или незамещенному гетероциклоалкилу, замещенному или незамещенному арилу (например, арилу, замещенному 1-3 галогенами), замещенному или незамещенному гетероарилу, замещенному или незамещенному алкилу, алкокси или тиоалкоксигруппам, или арилалкильным группам. Если соединение изобретения включает в себя более одной группы R , например, каждая из групп R выбрана независимо, как и каждая из групп R' , R'' , R''' и R'''' , если присутствует более одной из этих групп. Когда R' и R'' присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, $-NR'R''$ включает в себя, без ограничений, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Из приведенного выше обсуждения заместителей специалисту в данной области будет ясно, что подразумевается, что термин «алкил» включает в себя группы, включающие в себя атомы углерода, связанные с группами, отличными от водородных групп, такими как галогеналкил (например, $-CF_3$ и $-CH_2CF_3$) и ацил (например, $-C(O)CH_3$, $-C(O)CF_3$, $-C(O)CH_2OCH_3$ и т. п.).

[0043] Аналогично заместителям, описанным для алкильного радикала, заместители для арильных и гетероарильных групп разнообразны и выбраны из, например: $-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -галогена, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-CONR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)_2R'$, $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$, $-NR-$

$C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-NR'NR''R'''$, $-ONR'R''$, $-NR'C=(O)NR''NR'''R''''$, $-CN$, $-NO_2$, $-R'$, $-N_3$, $-CH(Ph)_2$, фтор(C_1-C_4) алкокси и фтор(C_1-C_4) алкила, в количестве в диапазоне от нуля до общего числа открытых валентностей на ароматической кольцевой системе; и при этом R , R' , R'' и R''' предпочтительно независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. Если соединение изобретения включает в себя более одной группы R , например, каждая из групп R выбрана независимо, как и каждая из групп R' , R'' , R''' и R'''' , когда присутствует более одной из этих групп.

[0044] Два или более заместителей могут необязательно быть соединены с образованием арильных, гетероарильных, циклоалкильных или гетероциклоалкильных групп. Такие так называемые образующие кольцо заместители обычно, хотя и не обязательно, бывают присоединены к циклической основной структуре. В вариантах осуществления образующие кольцо заместители присоединены к смежным членам основной структуры. Например, два образующих кольцо заместителя, присоединенные к смежным членам циклической основной структуры, создают конденсированную кольцевую структуру. В вариантах осуществления образующие кольцо заместители присоединены к одному члену основной структуры. Например, два образующих кольцо заместителя, присоединенные к одному члену циклической основной структуры, создают спироциклическую структуру. В вариантах осуществления образующие кольцо заместители присоединены к несмежным членам основной структуры.

[0045] Два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут необязательно образовывать кольцо формулы $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$, где T и U независимо представляют собой $-NR-$, $-O-$, $-CRR'-$ или одинарную связь, а q представляет собой целое число от 0 до 3. Альтернативно два из заместителей на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть заменены заместителем формулы $-A-(CH_2)_r-B-$, где A и B независимо представляют собой $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ или одинарную связь, а r представляет собой целое число от 1 до 4. Одна из одинарных связей образованного таким образом нового кольца необязательно может быть заменена двойной связью. Альтернативно два из заместителей на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут необязательно быть заменены заместителем формулы $-(CRR')_s-X'-(C''R''R'''')_d-$, где s и d независимо представляют собой целые числа от 0 до 3, а X' представляет собой $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$ или $-S(O)_2NR'-$. Заместители R , R' , R'' и R''' предпочтительно независимо выбраны из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

[0046] Если замещающие группы указаны посредством их общепринятых

химических формул, написанных слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые были бы получены при написании структуры справа налево, например, $-\text{CH}_2\text{O}-$ эквивалентно $-\text{OCH}_2-$.

[0047] В настоящем документе подразумевается, что термины «гетероатом» или «гетероатом в кольце» включают в себя кислород (O), азот (N), серу (S), фосфор (P) и кремний (Si).

[0048] «Замещающая группа» в настоящем документе означает группу, выбранную из следующих функциональных групп: (A) оксо, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, незамещенный алкил, незамещенный гетероалкил, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклоалкил, незамещенный арил, незамещенный гетероарил и (B) алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из: (i) оксо, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, незамещенного алкила, незамещенного гетероалкила, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила и (ii) алкила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из: (a) оксо, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, незамещенного алкила, незамещенного гетероалкила, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила и (b) алкила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из: оксо, галогена, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NHNH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, незамещенного алкила, незамещенного гетероалкила, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила.

[0049] «Ограниченный по размеру заместитель» или «ограниченная по размеру замещающая группа» в настоящем документе означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «замещающей группы», где каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1 - C_{20} алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или

незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[0050] «Низший заместитель» или «низшая замещающая группа» в настоящем документе означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «замещающей группы», где каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_7 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-9-членный гетероарил.

[0051] В вариантах осуществления каждая замещенная группа, описанная в соединениях в настоящем документе, замещена по меньшей мере одной замещающей группой. В вариантах осуществления каждый замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарил, описанные в соединениях в настоящем документе, замещены по меньшей мере одной замещающей группой. В вариантах осуществления по меньшей мере одна или все из этих групп замещены по меньшей мере одной ограниченной по размеру замещающей группой. В других вариантах осуществления по меньшей мере одна или все указанные группы замещены по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0052] В вариантах осуществления соединений в настоящем документе каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_{20} алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_8 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах осуществления соединений в настоящем документе каждый замещенный или незамещенный алкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_{20} алкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкилен, каждый

замещенный или незамещенный циклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_8 циклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный арилен представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арилен и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарилен представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарилен.

[0053] В вариантах осуществления каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_7 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-9-членный гетероарил. В вариантах осуществления каждый замещенный или незамещенный алкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкилен, каждый замещенный или незамещенный циклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_7 циклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный арилен представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арилен и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарилен представляет собой замещенный или незамещенный 5-9-членный гетероарилен.

[0054] Подразумевают, что термин «фармацевтически приемлемые соли» включает соли активных соединений, которые получают с применением относительно нетоксичных кислот или оснований в зависимости от конкретных заместителей, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем документе. Если соединения настоящего изобретения содержат относительно кислотные функциональные группы, можно получать соли присоединения основания посредством приведения в контакт нейтральной формы указанных соединений с достаточным количеством требуемого основания, либо чистого, либо в приемлемом инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения основания включают в себя соль натрия, калия, кальция, аммония, органического амина или магния или аналогичную соль. Если соединения настоящего изобретения содержат относительно основные функциональные группы, можно получать соли присоединения кислоты посредством приведения в контакт нейтральной формы указанных соединений с достаточным количеством требуемой кислоты, либо чистой, либо в приемлемом инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей

присоединения кислоты включают в себя соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромоводородная, азотная, угольная, моногидрогенугольная, фосфорная, моногидрогенфосфорная, дигидрогенфосфорная, серная, моногидрогенсерная, йодистоводородная или фосфорная кислоты и т. п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомаляновая, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоная, п-толилсульфоная, лимонная, винная, метансульфоная и т. п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т. п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуриновая кислоты и т. п. Определенные конкретные соединения настоящего изобретения содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, что позволяет превращать соединения либо в соль присоединения основания, либо в соль присоединения кислоты. Другие фармацевтически приемлемые носители, известные специалистам в данной области, являются приемлемыми для настоящего изобретения. Соли, как правило, более растворимы в водных или других протонных растворителях, чем соответствующие формы свободных оснований.

[0055] Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в виде солей, например, с фармацевтически приемлемыми кислотами. Примеры указанных солей включают в себя гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, тартраты (например, (+)-тартраты, (-)-тартраты или их смеси, включая рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота. Эти соли можно получать способами, известными в данной области.

[0056] В нейтральную форму соединения возвращают посредством приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционным способом. Исходная форма соединения отличается от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

[0057] В вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в несольватированных формах и сольватированных формах, включая гидратированные формы. В общем случае сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и включены в объем настоящего изобретения. Определенные соединения могут существовать во множестве кристаллических или аморфных форм. В общем случае все физические формы эквивалентны для применений, предполагаемых настоящим изобретением, и, как подразумевают, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

[0058] Определенные соединения обладают асимметричными атомами углерода (оптическими или хиральными центрами) или двойными связями; энантимеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизомерные формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-


либо как (D)- или (L)- в случае аминокислот, и отдельные изомеры входят в объем настоящего изобретения. Соединения не включают в себя те соединения, которые известны в данной области как слишком нестабильные для синтеза и/или выделения. Описание включает в себя соединения в рацемических и оптически чистых формах. Оптически активные (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или разделены общепринятыми методами. Когда описанные в настоящем документе соединения содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии, если не указано иное, то подразумевается, что соединения включают как E-, так и Z-геометрические изомеры. Если не указано иное, для структур, изображенных в настоящем документе, подразумевается включение всех стереохимических форм структуры, т. е. R- и S-конфигураций для каждого центра асимметрии.

[0059] Термин «изомеры» относится к соединениям, имеющим одинаковое количество и вид атомов и, следовательно, одинаковую молекулярную массу, но отличающимся структурным расположением или конфигурацией атомов.

[0060] Термин «таутомер» относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и легко переходят из одной изомерной формы в другую. Специалисту в данной области будет очевидно, что определенные соединения могут существовать в таутомерных формах; все указанные таутомерные формы соединений входят в объем настоящего описания.

[0061] Если не указано иное, для структур, изображенных в настоящем документе, также подразумевается включение соединений, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие предлагаемые структуры, за исключением замены водорода на дейтерий или тритий либо замены углерода на углерод, обогащенный ^{13}C или ^{14}C , входят в объем настоящего изобретения.

[0062] Соединения могут также содержать неприродные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, образующих указанные соединения. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^3H), йод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений настоящего изобретения, радиоактивные или не радиоактивные, входят в объем настоящего изобретения.

[0063] Символ «» и «-» обозначает точку присоединения химической функциональной группы к остальной части молекулы или химической формулы.

[0064] Термины в единственном числе в настоящем документе означают «один или более». Кроме того, фраза «замещенный (чем-либо)» в настоящем документе означает, что указанная группа может быть замещена одним или более из всех названных заместителей. Например, когда группа, такая как алкильная или гетероарильная группа, «замещена незамещенным $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкилом или незамещенным 2-20-членным гетероалкилом», группа может содержать один или более незамещенных $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ алкилов и/или один или более

незамещенных 2-20-членных гетероалкилов. Более того, если функциональная группа замещена заместителем R, группа может называться «R-замещенной». Если функциональная группа является R-замещенной, функциональная группа замещена по меньшей мере одним заместителем R, и каждый заместитель R необязательно отличается.

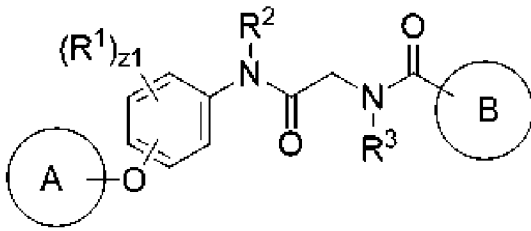
[0065] «Контроль», или «контрольный эксперимент», или «стандартный контроль» используется в соответствии с его простым обычным значением и относится к эксперименту, в котором субъекты или реагенты из эксперимента получают лечение или используются так, как в параллельном эксперименте, за исключением пропуска процедуры, реагента или переменной из эксперимента. В некоторых случаях контроль используют в качестве стандарта сравнения при оценке экспериментальных эффектов. В вариантах осуществления контроль представляет собой тот же эксперимент или способ лечения в отсутствие соединения (например, как описано в настоящем документе), используемого в отличном от контрольного эксперименте или способе лечения, сравниваемом с контролем.

[0066] Термины «активация», «активировать», «активирующий» и т. п. в отношении взаимодействия белка-активатора (например, агониста), означает положительное влияние (например, увеличение) на активность или функцию белка по сравнению с активностью или функцией белка в отсутствие активатора (например, описанного в настоящем документе соединения). Таким образом, активация может включать в себя по меньшей мере отчасти, частично или полностью увеличение стимуляции, увеличение или запуск активации, или активацию, сенсibiliзацию, или положительно регулирующую сигнальную трансдукцию или ферментативную активность, или количества белка, снижающиеся при заболевании. Активация может включать в себя по меньшей мере отчасти, частично или полностью увеличение стимуляции, увеличение или запуск активации, или активацию, сенсibiliзацию или положительно регулирующую сигнальную трансдукцию или ферментативную активность, или количества белка.

[0067] Термин «примерно» означает диапазон значений, включая указанное значение, которое специалист в данной области счел бы достаточно похожим на указанное значение. В вариантах осуществления «примерно» означает в пределах стандартного отклонения, полученного с применением измерений, общепринятых в данной области техники. В вариантах осуществления «примерно» означает диапазон в пределах до +/-10% указанного значения.

[0068] Соединения

[0069] В настоящем документе предложены ингибиторы PCNA и их фармацевтически приемлемые соли. В настоящем документе предложены ингибиторы PCNS или их фармацевтически приемлемые соли формулы (I):



(I).

[0070] Кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. Кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный хинолинил или замещенный или незамещенный изохинолинил.

[0071] R^1 независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{nl}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHN R^7R^8$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHN R^7R^8$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $-N(O)_{ml}$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах осуществления R^1 независимо представляет собой галоген, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{nl}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $-N(O)_{ml}$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. Следует понимать, что если $z1$ равно 0, то R^1 представляет собой водород.

[0072] R^2 представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NH SO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^2_3$, $-OCHX^2_2$, $-OCH_2X^2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

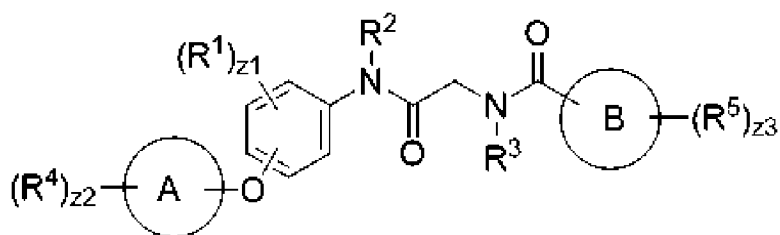
[0073] R^3 представляет собой водород, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -

$\text{NHC}=\text{(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}=\text{(O)H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCX}^3_3$, $-\text{OCHX}^3_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0074] R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, галоген, $-\text{CX}^A_3$, $-\text{CHX}^A_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^A$, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NH}_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}=\text{(O)H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCX}^A_3$, $-\text{OCHX}^A_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^A$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. Заместители R^7 и R^8 , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0075] Символ $z1$ представляет собой целое число от 0 до 4. Символы $m1$ и $v1$ независимо представляют собой целое число 1 или 2. Символ $n1$ представляет собой целое число от 0 до 4. Символы X^1 , X^2 , X^3 и X^A независимо представляют собой $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$ или $-\text{F}$.

[0076] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



(II); где R^1 , R^2 , R^3 , кольцо

A, кольцо B и $z1$ такие, как описано в настоящем документе, включая соединения формулы (I) и в том числе в вариантах осуществления. В вариантах осуществления кольцо A представляет собой фенил (замещенный или незамещенный на R^4) или 5-6-членный гетероарил (замещенный или незамещенный на R^4), а кольцо B представляет собой нафтил (замещенный или незамещенный на R^5), хинолинил (замещенный или незамещенный на R^5) или изохинолинил (замещенный или незамещенный на R^5).

[0077] R^4 независимо представляет собой галоген, $-\text{CX}^4_3$, $-\text{CHX}^4_2$, $-\text{CH}_2\text{X}^4$, $-\text{CN}$, $-\text{SO}_2\text{Cl}$, $-\text{SO}_{n4}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_{v4}\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NHNR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{ONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NHC}=\text{(O)NHNR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{NHC}=\text{(O)NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{N}(\text{O})_{m4}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OR}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}=\text{(O)}\text{R}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{13}$, $-\text{NR}^{11}\text{OR}^{13}$, $-\text{OCX}^4_3$, $-\text{OCHX}^4_2$, $-\text{OCH}_2\text{X}^4$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^4 могут необязательно быть

соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{14}$, $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNR^{11}R^{12}$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC(=O)NHNR^{11}R^{12}$, $-NHC(=O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C(=O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $-NR^{11}OR^{13}$, $-OCX^4_3$, $-OCHX^4_2$, $-OCH_2X^4$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^4 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. Следует понимать, что если z_2 равно 0, то R^4 представляет собой водород.

[0078] R^5 независимо представляет собой галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_2Cl$, $-SO_{n5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNR^{15}R^{16}$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC(=O)NHNR^{15}R^{16}$, $-NHC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C(=O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX^5_3$, $-OCHX^5_2$, $-OCH_2X^5$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^5 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNR^{15}R^{16}$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC(=O)NHNR^{15}R^{16}$, $-NHC(=O)NR^{15}R^{16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C(=O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX^5_3$, $-OCHX^5_2$, $-OCH_2X^5$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^5 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. Следует понимать, что если z_3 равно 0, то R^5 представляет собой водород.

[0079] R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^B_3$, $-CHX^B_2$, $-CH_2X^B$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^B_3$, $-OCHX^B_2$, $-OCH_2X^B$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный

или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{11} и R^{12} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0080] R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^C_3$, $-CHX^C_2$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^C_3$, $-OCHX^C_2$, $-OCH_2X^C$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{15} и R^{16} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0081] Символ $z2$ представляет собой целое число от 0 до 5. Символ $z3$ представляет собой целое число от 0 до 7. Символы $m4$, $m5$, $v4$ и $v5$ независимо представляют собой целое число 1 или 2. Символы $n4$ и $n5$ независимо представляют собой целое число от 0 до 4. Символы X^4 , X^5 , X^B и X^C независимо представляют собой $-Cl$, $-Br$, $-I$ или $-F$.

[0082] В вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный фенил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой незамещенный фенил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой фенил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный тиенил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой незамещенный тиенил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой тиенил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой 2-тиенил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой 3-тиенил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный пиридил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой 2-пиридил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой 3-пиридил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой 4-пиридил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой незамещенный пирролил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный пирролил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой пирролил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой незамещенный фуранил. В вариантах осуществления кольцо А представляет собой замещенный фуранил. В вариантах осуществления кольцо А

собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^2 представляет собой незамещенный трет-бутил.

[0087] В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0088] В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1 - C_6 алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0089] В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный C_1 - C_8 алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, замещенный или незамещенный C_1 - C_4 алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, незамещенный C_1 - C_4 алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой галоген, $-OH$, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-OH$. В вариантах

собой -SH. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-N(O)_2$. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-NH_2$. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-C(O)CH_3$. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-C(O)OH$. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-C(O)NH_2$. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-OH$. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-OCF_3$. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-OCHF_2$. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-OCH_2F$.

[0091] В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, замещенный или незамещенный C_1-C_4 алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, незамещенный C_1-C_4 алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

[0092] В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления два смежных заместителя R^4 могут необязательно быть объединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила. В вариантах осуществления два смежных заместителя R^4 могут необязательно быть объединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила. В вариантах осуществления два смежных заместителя R^4 могут необязательно быть объединены с образованием замещенного или незамещенного арила. В вариантах осуществления два смежных заместителя R^4 могут необязательно быть объединены с образованием замещенного или незамещенного гетероарила.

[0093] В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 алкил, C_1-C_6 алкил или C_1-C_4 алкил),

осуществления R^{14} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный трет-бутил.

[0097] В вариантах осуществления $z2$ равно 1. В вариантах осуществления $z2$ равно 0. В вариантах осуществления $z2$ равно 2. В вариантах осуществления $z2$ равно 3. В вариантах осуществления $z2$ равно 4. В вариантах осуществления $z2$ равно 5.

[0098] В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкил или замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил.

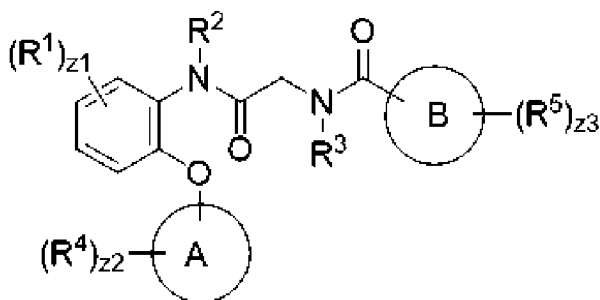
[0099] В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, замещенный или незамещенный C_1-C_4 алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, незамещенный C_1-C_4 алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой галоген, $-OH$, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой $-OH$. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой $-F$. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой $-Cl$. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой $-Br$. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой $-I$. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой $-CF_3$. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой $-NH_2$. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой $-SH$. В вариантах осуществления R^5 представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой незамещенный пропокси.

[0100] В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой замещенный

осуществления n_4 равно 3. В вариантах осуществления n_4 равно 4. В вариантах осуществления n_5 равно 0. В вариантах осуществления n_5 равно 1. В вариантах осуществления n_5 равно 2. В вариантах осуществления n_5 равно 3. В вариантах осуществления n_5 равно 4.

[0108] В вариантах осуществления X^1 независимо представляет собой -Cl. В вариантах осуществления X^1 независимо представляет собой -Br. В вариантах осуществления X^1 независимо представляет собой -I. В вариантах осуществления X^1 независимо представляет собой -F. В вариантах осуществления X^2 независимо представляет собой -Cl. В вариантах осуществления X^2 независимо представляет собой -Br. В вариантах осуществления X^2 независимо представляет собой -I. В вариантах осуществления X^2 независимо представляет собой -F. В вариантах осуществления X^3 независимо представляет собой -Cl. В вариантах осуществления X^3 независимо представляет собой -Br. В вариантах осуществления X^3 независимо представляет собой -I. В вариантах осуществления X^3 независимо представляет собой -F. В вариантах осуществления X^4 независимо представляет собой -Cl. В вариантах осуществления X^4 независимо представляет собой -Br. В вариантах осуществления X^4 независимо представляет собой -I. В вариантах осуществления X^4 независимо представляет собой -F. В вариантах осуществления X^5 независимо представляет собой -Cl. В вариантах осуществления X^5 независимо представляет собой -Br. В вариантах осуществления X^5 независимо представляет собой -I. В вариантах осуществления X^5 независимо представляет собой -F. В вариантах осуществления X^A независимо представляет собой -Cl. В вариантах осуществления X^A независимо представляет собой -Br. В вариантах осуществления X^A независимо представляет собой -I. В вариантах осуществления X^A независимо представляет собой -F. В вариантах осуществления X^B независимо представляет собой -Cl. В вариантах осуществления X^B независимо представляет собой -Br. В вариантах осуществления X^B независимо представляет собой -I. В вариантах осуществления X^B независимо представляет собой -F. В вариантах осуществления X^C независимо представляет собой -Cl. В вариантах осуществления X^C независимо представляет собой -Br. В вариантах осуществления X^C независимо представляет собой -I. В вариантах осуществления X^C независимо представляет собой -F.

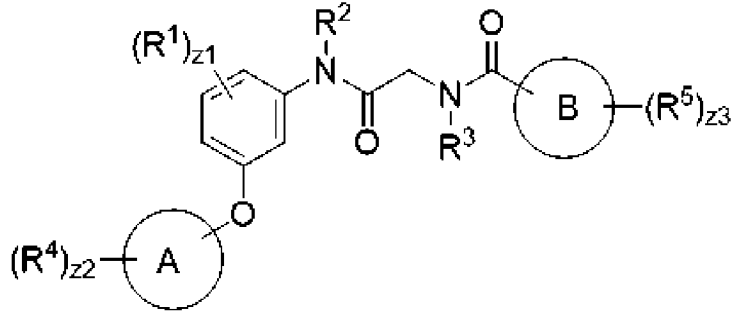
[0109] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



(III), где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , кольцо A, кольцо B, z_1 , z_2 и z_3 являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в

соединениях формулы (I) и (II). В вариантах осуществления z_1 равно 0. В вариантах осуществления z_2 равно 0. В вариантах осуществления z_3 равно 0. В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

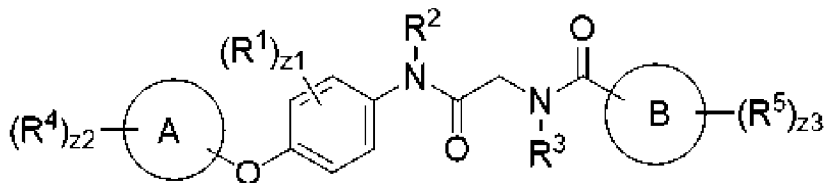
[0110] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



(IV); где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ,

кольцо A, кольцо B, z_1 , z_2 и z_3 являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I) и (II).

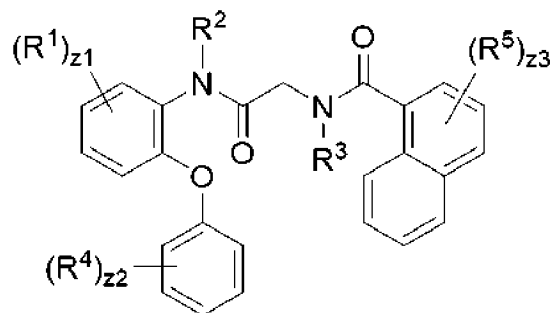
[0111] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



(V); где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ,

R^5 , кольцо A, кольцо B, z_1 , z_2 и z_3 являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I) и (II).

[0112] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой

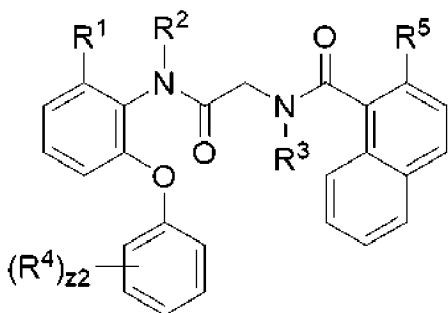


соединение, имеющее формулу:

; где R^1 , R^2 , R^3 ,

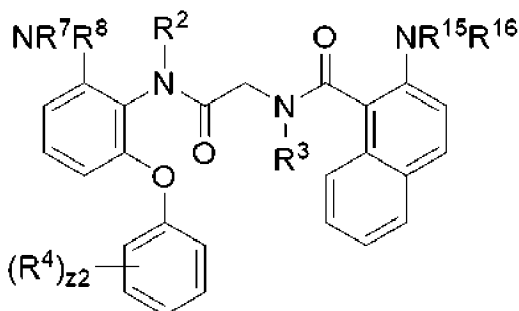
R^4 , R^5 , z_1 , z_2 и z_3 являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V).

[0113] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



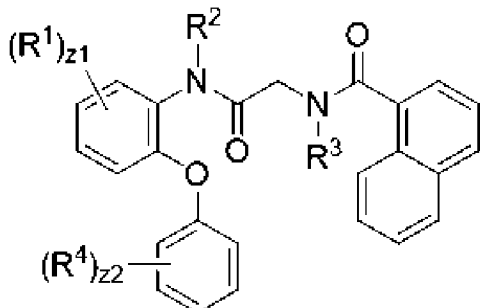
; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 и z_2 являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V).

[0114] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



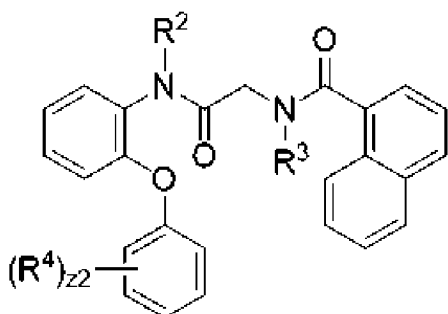
; где R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^{15} , R^{16} и z_2 являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V).

[0115] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



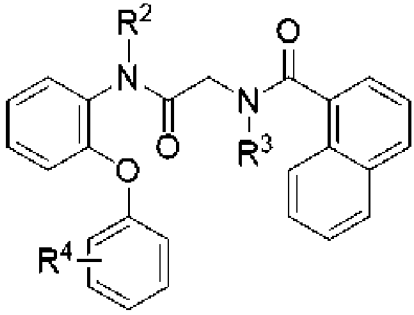
; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , z_1 и z_2 являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V).

[0116] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



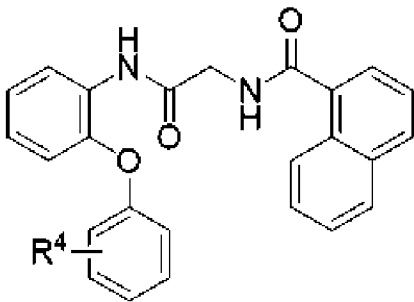
; где R^2 , R^3 , R^4 и z_2 являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V).

[0117] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



; где R^2 , R^3 и R^4 являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V).

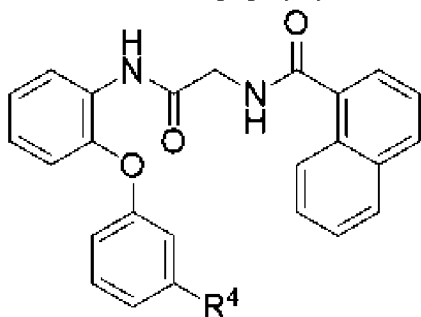
[0118] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



; где R^4 является таким, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V). В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-OR^{14}$. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой $-SR^{14}$. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_4 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_2 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_5 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_4 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_3 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_3-C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_4-C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород или

незамещенный C₅-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₁-C₅ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₁-C₄ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₁-C₃ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₁-C₂ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₅ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₄ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₃ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₃-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₄-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный C₅-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R¹⁴ представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил.

[0119] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:

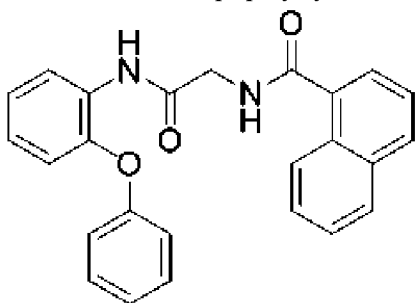


; где R⁴ является таким, как описано в настоящем

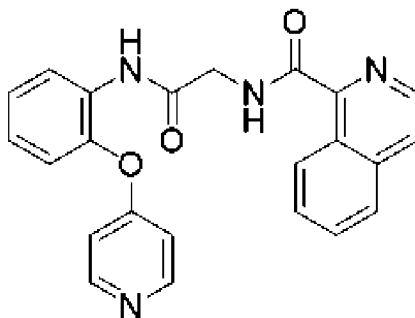
документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V). В вариантах осуществления R⁴ независимо представляет собой -OR¹⁴. В вариантах осуществления R⁴ независимо представляет собой -SR¹⁴. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁴ независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₅ алкил. В вариантах

В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2 - C_4 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2 - C_3 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_3 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_4 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_5 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления R^{14} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой незамещенный трет-бутил.

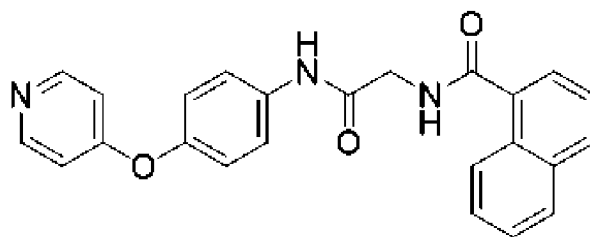
[0121] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



[0122] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:

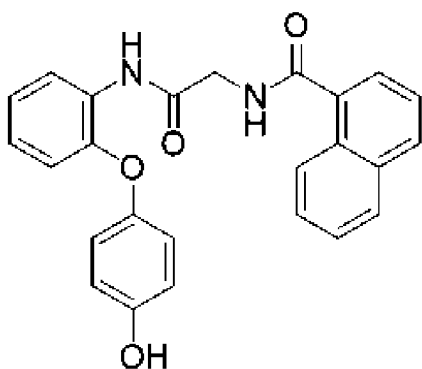


[0123] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой

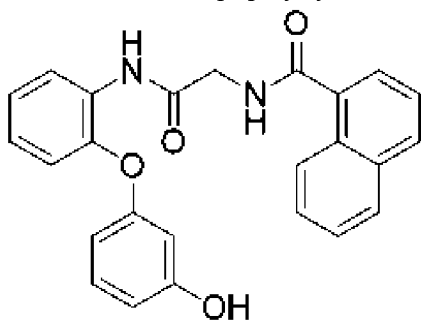


соединение, имеющее формулу:

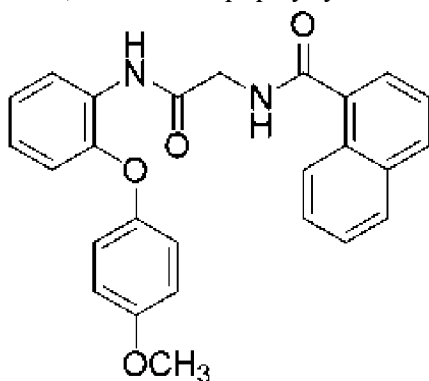
[0124] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



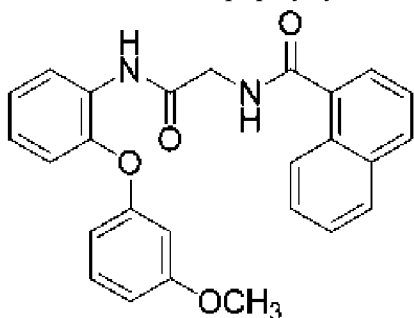
[0125] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



[0126] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



[0127] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



[0128] В вариантах осуществления R^1 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -

гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород.

[0133] R^{33} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{33}_3$, $-CHX^{33}_2$, $-CHX^{33}_2$, $-OCH_2X^{33}$, $-OCHX^{33}_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{33}_3$, $-OCHX^{33}_2$, R^{34} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{34} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{34} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{34} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{34} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{34} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{33} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{33} представляет собой F.

[0134] R^{34} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{34}_3$, $-CHX^{34}_2$, $-CH_2X^{34}_2$, $-OCH_2X^{34}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{34}_3$, $-OCHX^{34}_2$, R^{35} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{35} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{35} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{35} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{35} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{35} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{34} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{34} представляет собой F.

[0135] В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-OCH_2X^3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^3_3$, $-OCHX^3_2$, R^{36} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{36} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{36} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{36} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный

гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{36} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{36} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^3 представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^3 представляет собой F. В вариантах осуществления R^3 представляет собой галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-OCH_2X^3$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^3_3$, $-OCHX^3_2$, R^{36} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{36} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{36} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{36} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{36} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{36} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород.

[0136] R^{36} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{36}_3$, $-CHX^{36}_2$, $-CH_2X^{36}$, $-OCH_2X^{36}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{36}_3$, $-OCHX^{36}_2$, R^{37} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{37} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{37} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{37} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{37} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{37} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{36} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{36} представляет собой F.

[0137] R^{37} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{37}_3$, $-CHX^{37}_2$, $-CH_2X^{37}$, $-OCH_2X^{37}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{37}_3$, $-OCHX^{37}_2$, R^{38} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{38} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{38} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{38} -

замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{38} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{38} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{37} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{37} представляет собой F.

[0138] В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-OCH_2X^4$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^4_3$, $-OCHX^4_2$, R^{39} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{39} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{39} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{39} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{39} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{39} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^4 представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^4 представляет собой F. В вариантах осуществления R^4 независимо представляет собой галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-OCH_2X^4$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^4_3$, $-OCHX^4_2$, R^{39} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{39} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{39} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{39} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{39} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{39} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил).

[0139] R^{39} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{39}_3$, $-CHX^{39}_2$, $-CH_2X^{39}$, $-OCH_2X^{39}$, $-OCHX^{39}_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{39}_3$, $-OCHX^{39}_2$, R^{40} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{40} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный

гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{40} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{40} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{40} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{40} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{39} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{39} представляет собой F.

[0140] R^{40} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{40}_3$, $-CHX^{40}_2$, $-CH_2X^{40}$, $-OCH_2X^{40}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{40}_3$, $-OCHX^{40}_2$, R^{41} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{41} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{41} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{41} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{41} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{41} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{40} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{40} представляет собой F.

[0141] В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-OCH_2X^5$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^5_3$, $-OCHX^5_2$, R^{42} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{42} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{42} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{42} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{42} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{42} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^5 представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^5 представляет собой F. В вариантах осуществления R^5 независимо представляет собой галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-OCH_2X^5$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^5_3$, $-OCHX^5_2$, R^{42} -замещенный или незамещенный

алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), R⁴²-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R⁴²-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), R⁴²-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R⁴²-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или R⁴²-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил).

[0142] R⁴² независимо представляет собой оксо, галоген, -CX⁴²₃, -CHX⁴²₂, -CH₂X⁴², -OCH₂X⁴², -OCHX⁴²₂, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁴²₃, -OCHX⁴²₂, R⁴³-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), R⁴³-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R⁴³-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), R⁴³-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R⁴³-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или R⁴³-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X⁴² представляет собой галоген. В вариантах осуществления X⁴² представляет собой F.

[0143] R⁴³ независимо представляет собой оксо, галоген, -CX⁴³₃, -CHX⁴³₂, -CH₂X⁴³, -OCH₂X⁴³, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁴³₃, -OCHX⁴³₂, R⁴⁴-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), R⁴⁴-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R⁴⁴-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), R⁴⁴-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R⁴⁴-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или R⁴⁴-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X⁴³ представляет собой галоген. В вариантах осуществления X⁴³ представляет собой F.

[0144] В вариантах осуществления R⁷ независимо представляет собой водород, оксо, галоген, -CX⁷₃, -CHX⁷₂, -CH₂X⁷, -OCH₂X⁷, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -

SH, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_4\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHNH}_2$, $-\text{ONH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NHNH}_2$, $-\text{NHC}=\text{(O)NH}_2$, $-\text{NHSO}_2\text{H}$, $-\text{NHC}=\text{(O)H}$, $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OCX}^7_3$, $-\text{OCHX}^7_2$, R^{48} -замещенный или незамещенный алкил (например, $\text{C}_1\text{-C}_8$ алкил, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил), R^{48} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{48} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_4\text{-C}_8$ циклоалкил или $\text{C}_5\text{-C}_6$ циклоалкил), R^{48} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{48} -замещенный или незамещенный арил (например, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил или C_6 арил) или R^{48} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^7 представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^7 представляет собой F. В вариантах осуществления заместители R^7 и R^8 , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием R^{48} -замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила) или R^{48} -замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила).

[0145] В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_2$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_5$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_3\text{-C}_6$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_4\text{-C}_6$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный $\text{C}_5\text{-C}_6$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_5$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил. В

вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_2 алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный C_2 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный C_2 - C_5 алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный C_2 - C_4 алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный C_2 - C_3 алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный C_3 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный C_4 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой незамещенный C_5 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^7 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^7 независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^7_3$, $-CHX^7_2$, $-CH_2X^7$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^7 и R^8 , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0146] R^{48} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{48}_3$, $-CHX^{48}_2$, $-CH_2X^{48}$, $-OCH_2X^{48}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{48}_3$, $-OCHX^{48}_2$, R^{49} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{49} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{49} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{49} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{49} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{49} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{48} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{48} представляет собой F.

[0147] R^{49} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{49}_3$, $-CHX^{49}_2$, $-CH_2X^{49}$, $-OCH_2X^{49}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{49}_3$, $-OCHX^{49}_2$, R^{50} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{50} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{50} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{50} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный

гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{50} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{50} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{49} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{49} представляет собой F.

[0148] В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^8_3$, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, $-OCH_2X^8$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^8_3$, $-OCHX^8_2$, R^{51} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{51} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{51} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{51} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{51} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{51} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^8 представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^8 представляет собой F. В вариантах осуществления X^7 представляет собой F. В вариантах осуществления заместители R^7 и R^8 , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием R^{51} -замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила) или R^{51} -замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила).

[0149] В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_5 алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_4 алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_3 алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_2 алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2 - C_5 алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2 - C_4 алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2 - C_3 алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_3 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^8 независимо представляет

собой водород или незамещенный C₄-C₆ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой водород или незамещенный C₅-C₆ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₁-C₆ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₁-C₅ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₁-C₄ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₁-C₃ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₁-C₂ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₆ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₅ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₄ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₃ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₃-C₆ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₄-C₆ алкил. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой незамещенный C₅-C₆ алкил. В вариантах осуществления R⁸ представляет собой водород. В вариантах осуществления R⁸ независимо представляет собой водород, галоген, -CX⁸₃, -CHX⁸₂, -CH₂X⁸, -CN, -COOH, -CONH₂, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0150] R⁵¹ независимо представляет собой оксо, галоген, -CX⁵¹₃, -CHX⁵¹₂, -CH₂X⁵¹, -OCH₂X⁵¹, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁵¹₃, -OCHX⁵¹₂, R⁵²-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), R⁵²-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R⁵²-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), R⁵²-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R⁵²-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или R⁵²-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X⁵¹ представляет собой галоген. В вариантах осуществления X⁵¹ представляет собой F.

[0151] R⁵² независимо представляет собой оксо, галоген, -CX⁵²₃, -CHX⁵²₂, -CH₂X⁵², -OCH₂X⁵², -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁵²₃, -OCHX⁵²₂, R⁵³-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-

C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{53} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{53} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{53} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{53} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{53} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{52} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{52} представляет собой F.

[0152] В вариантах осуществления R^9 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^9_3$, $-CHX^9_2$, $-CH_2X^9$, $-OCH_2X^9$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHOSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^9_3$, $-OCHX^9_2$, R^{54} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{54} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{54} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{54} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{54} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{54} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^9 представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^9 представляет собой F. В вариантах осуществления R^9 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^9 независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^9_3$, $-CHX^9_2$, $-CH_2X^9$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0153] R^{54} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{54}_3$, $-CHX^{54}_2$, $-CH_2X^{54}$, $-OCH_2X^{54}$, $-OCHX^{54}_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHOSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{54}_3$, $-OCHX^{54}_2$, R^{55} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{55} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{55} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{55} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный

гетероциклоалкил), R^{55} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{55} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{54} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{54} представляет собой F.

[0154] R^{55} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{55}_3$, $-CHX^{55}_2$, $-CH_2X^{55}$, $-OCH_2X^{55}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{55}_3$, $-OCHX^{55}_2$, R^{56} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{56} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{56} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{56} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{56} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{56} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{55} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{55} представляет собой F.

[0155] В вариантах осуществления R^{10} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^{10}_3$, $-CHX^{10}_2$, $-CH_2X^{10}$, $-OCH_2X^{10}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{10}_3$, $-OCHX^{10}_2$, R^{57} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{57} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{57} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{57} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{57} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{57} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{10} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{10} представляет собой F. В вариантах осуществления R^{10} представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^{10}_3$, $-CHX^{10}_2$, $-CH_2X^{10}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0156] R^{57} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{57}_3$, $-CHX^{57}_2$, $-CH_2X^{57}$, $-OCH_2X^{57}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, -

ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁵⁷₃, -OCHX⁵⁷₂, R⁵⁸-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), R⁵⁸-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R⁵⁸-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), R⁵⁸-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R⁵⁸-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или R⁵⁸-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X⁵⁷ представляет собой галоген. В вариантах осуществления X⁵⁷ представляет собой F.

[0157] R⁵⁸ независимо представляет собой оксо, галоген, -CX⁵⁸₃, -CHX⁵⁸₂, -CH₂X⁵⁸, -OCH₂X⁵⁸, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁵⁸₃, -OCHX⁵⁸₂, R⁵⁹-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), R⁵⁹-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R⁵⁹-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), R⁵⁹-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R⁵⁹-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или R⁵⁹-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X⁵⁸ представляет собой галоген. В вариантах осуществления X⁵⁸ представляет собой F.

[0158] В вариантах осуществления R¹¹ независимо представляет собой водород, оксо, галоген, -CX¹¹₃, -CHX¹¹₂, -CH₂X¹¹, -OCH₂X¹¹, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NH₂SO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX¹¹₃, -OCHX¹¹₂, R⁶⁰-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), R⁶⁰-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R⁶⁰-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), R⁶⁰-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R⁶⁰-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или R⁶⁰-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X¹¹ представляет собой галоген. В вариантах осуществления

X^{11} представляет собой F. В вариантах осуществления заместители R^{11} и R^{12} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием R^{60} -замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила) или R^{60} -замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила). В вариантах осуществления R^{11} представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{11} независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^{11}_3$, $-CHX^{11}_2$, $-CH_2X^{11}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0159] R^{60} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{60}_3$, $-CHX^{60}_2$, $-CH_2X^{60}$, $-OCH_2X^{60}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{60}_3$, $-OCHX^{60}_2$, R^{61} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{61} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{61} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{61} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{61} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{61} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{60} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{60} представляет собой F.

[0160] R^{61} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{61}_3$, $-CHX^{61}_2$, $-CH_2X^{61}$, $-OCH_2X^{61}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{61}_3$, $-OCHX^{61}_2$, R^{62} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{62} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{62} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{62} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{62} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{62} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{61} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{61} представляет собой F.

[0161] В вариантах осуществления R^{12} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^{12}_3$, $-CHX^{12}_2$, $-CH_2X^{12}$, $-OCH_2X^{12}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{12}_3$, $-OCHX^{12}_2$, R^{63} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{63} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{63} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{63} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{63} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{63} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{12} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{12} представляет собой F. В вариантах осуществления заместители R^{11} и R^{12} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием R^{63} -замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила) или R^{63} -замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила). В вариантах осуществления R^{12} представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{12} независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^{12}_3$, $-CHX^{12}_2$, $-CH_2X^{12}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0162] R^{63} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{63}_3$, $-CHX^{63}_2$, $-CH_2X^{63}$, $-OCH_2X^{63}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{63}_3$, $-OCHX^{63}_2$, R^{64} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{64} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{64} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{64} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{64} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{64} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{63} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{63} представляет собой F.

[0163] R^{64} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{64}_3$, $-CHX^{64}_2$, $-CH_2X^{64}$, $-OCH_2X^{64}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{64}_3$, $-OCHX^{64}_2$, R^{65} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{65} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{65} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{65} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{65} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{65} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{64} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{64} представляет собой F.

[0164] В вариантах осуществления R^{13} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^{13}_3$, $-CHX^{13}_2$, $-CH_2X^{13}$, $-OCH_2X^{13}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{13}_3$, $-OCHX^{13}_2$, R^{66} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{66} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{66} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{66} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{66} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{66} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{13} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{13} представляет собой F. В вариантах осуществления R^{13} представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{13} независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^{13}_3$, $-CHX^{13}_2$, $-CH_2X^{13}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0165] R^{66} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{66}_3$, $-CHX^{66}_2$, $-CH_2X^{66}$, $-OCH_2X^{66}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{66}_3$, $-OCHX^{66}_2$, R^{67} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{67} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-

членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{67} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{67} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{67} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{67} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{66} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{66} представляет собой F.

[0166] R^{67} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{67}_3$, $-CHX^{67}_2$, $-CH_2X^{67}$, $-OCH_2X^{67}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{67}_3$, $-OCHX^{67}_2$, R^{68} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{68} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{68} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{68} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{68} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{68} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{67} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{67} представляет собой F.

[0167] В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^{14}_3$, $-CHX^{14}_2$, $-CH_2X^{14}$, $-OCH_2X^{14}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{14}_3$, $-OCHX^{14}_2$, R^{69} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{69} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{69} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{69} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{69} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{69} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{14} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{14} представляет собой F. В вариантах осуществления R^{14} представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{14} независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^{14}_3$, $-CHX^{14}_2$, $-CH_2X^{14}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный

циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0168] R^{69} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{69}_3$, $-CHX^{69}_2$, $-CH_2X^{69}$, $-OCH_2X^{69}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{69}_3$, $-OCHX^{69}_2$, R^{70} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{70} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{70} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{70} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{70} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{70} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{69} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{69} представляет собой F.

[0169] R^{70} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{70}_3$, $-CHX^{70}_2$, $-CH_2X^{70}$, $-OCH_2X^{70}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{70}_3$, $-OCHX^{70}_2$, R^{71} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{71} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{71} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{71} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{71} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{71} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{70} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{70} представляет собой F.

[0170] В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^{15}_3$, $-CHX^{15}_2$, $-CH_2X^{15}$, $-OCH_2X^{15}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{15}_3$, $-OCHX^{15}_2$, R^{72} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{72} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{72} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{72} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный

гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{72} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{72} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{15} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{15} представляет собой F. В вариантах осуществления заместители R^{15} и R^{16} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием R^{72} -замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила) или R^{72} -замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила). В вариантах осуществления R^{15} представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^{15}_3$, $-CHX^{15}_2$, $-CH_2X^{15}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0171] В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_5 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_4 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_3 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_2 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2 - C_5 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2 - C_4 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2 - C_3 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_3 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_4 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_5 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_5 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_4 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_1 - C_2 алкил. В вариантах осуществления R^{15} независимо представляет

собой незамещенный C₂-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁵ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₅ алкил. В вариантах осуществления R¹⁵ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₄ алкил. В вариантах осуществления R¹⁵ независимо представляет собой незамещенный C₂-C₃ алкил. В вариантах осуществления R¹⁵ независимо представляет собой незамещенный C₃-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁵ независимо представляет собой незамещенный C₄-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁵ независимо представляет собой незамещенный C₅-C₆ алкил.

[0172] R⁷² независимо представляет собой оксо, галоген, -CX⁷²₃, -CHX⁷²₂, -CH₂X⁷², -OCH₂X⁷², -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁷²₃, -OCHX⁷²₂, R⁷³-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), R⁷³-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R⁷³-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), R⁷³-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R⁷³-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или R⁷³-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X⁷² представляет собой галоген. В вариантах осуществления X⁷² представляет собой F.

[0173] R⁷³ независимо представляет собой оксо, галоген, -CX⁷³₃, -CHX⁷³₂, -CH₂X⁷³, -OCH₂X⁷³, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX⁷³₃, -OCHX⁷³₂, R⁷⁴-замещенный или незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), R⁷⁴-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R⁷⁴-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), R⁷⁴-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R⁷⁴-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или R⁷⁴-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X⁷³ представляет собой галоген. В вариантах осуществления X⁷³ представляет собой F.

[0174] В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород, оксо, галоген, -CX¹⁶₃, -CHX¹⁶₂, -CH₂X¹⁶, -OCH₂X¹⁶, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -SO₃H, -SO₄H, -SO₂NH₂, -NHNH₂, -ONH₂, -NHC=(O)NHNH₂, -NHC=(O)NH₂, -NHSO₂H, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, -OCX¹⁶₃, -OCHX¹⁶₂, R⁷⁵-замещенный или

незамещенный алкил (например, C₁-C₈ алкил, C₁-C₆ алкил или C₁-C₄ алкил), R⁷⁵-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R⁷⁵-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), R⁷⁵-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R⁷⁵-замещенный или незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или R⁷⁵-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X¹⁶ представляет собой галоген. В вариантах осуществления X¹⁶ представляет собой F. В вариантах осуществления заместители R¹⁵ и R¹⁶, связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием R⁷⁵-замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила) или R⁷⁵-замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила). В вариантах осуществления R¹⁶ представляет собой водород. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород, галоген, -CX¹⁶₃, -CHX¹⁶₂, -CH₂X¹⁶, -CN, -COOH, -CONH₂, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0175] В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₅ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₄ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₃ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₁-C₂ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₂-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₂-C₅ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₂-C₄ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₂-C₃ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₃-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₄-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород или незамещенный C₅-C₆ алкил. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления R¹⁶ независимо представляет собой незамещенный алкил. В

вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_5 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_4-C_6 алкил. В вариантах осуществления R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_5-C_6 алкил.

[0176] R^{75} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{75}_3$, $-CHX^{75}_2$, $-CH_2X^{75}$, $-OCH_2X^{75}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{75}_3$, $-OCHX^{75}_2$, R^{76} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 алкил, C_1-C_6 алкил или C_1-C_4 алкил), R^{76} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{76} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 циклоалкил, C_4-C_8 циклоалкил или C_5-C_6 циклоалкил), R^{76} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{76} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10} арил или C_6 арил) или R^{76} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{75} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{75} представляет собой F.

[0177] R^{76} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{76}_3$, $-CHX^{76}_2$, $-CH_2X^{76}$, $-OCH_2X^{76}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{76}_3$, $-OCHX^{76}_2$, R^{77} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8 алкил, C_1-C_6 алкил или C_1-C_4 алкил), R^{77} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{77} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8 циклоалкил, C_4-C_8 циклоалкил или C_5-C_6 циклоалкил), R^{77} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{77} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10} арил или C_6 арил) или R^{77} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-

членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{76} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{76} представляет собой F.

[0178] В вариантах осуществления R^{17} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^{17}_3$, $-CHX^{17}_2$, $-CH_2X^{17}$, $-OCH_2X^{17}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{17}_3$, $-OCHX^{17}_2$, R^{78} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{78} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{78} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{78} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{78} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{78} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{17} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{17} представляет собой F. В вариантах осуществления R^{17} представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{17} независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^{17}_3$, $-CHX^{17}_2$, $-CH_2X^{17}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0179] R^{78} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{78}_3$, $-CHX^{78}_2$, $-CH_2X^{78}$, $-OCH_2X^{78}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{78}_3$, $-OCHX^{78}_2$, R^{79} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{79} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{79} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{79} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{79} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{79} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{78} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{78} представляет собой F.

[0180] R^{79} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{79}_3$, $-CHX^{79}_2$, $-CH_2X^{79}$, $-OCH_2X^{79}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{79}_3$, $-OCHX^{79}_2$, R^{80} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 -

C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{80} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{80} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{80} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{80} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{80} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{79} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{79} представляет собой F.

[0181] В вариантах осуществления R^{18} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, $-CX^{18}_3$, $-CHX^{18}_2$, $-CH_2X^{18}$, $-OCH_2X^{18}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{18}_3$, $-OCHX^{18}_2$, R^{81} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{81} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{81} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{81} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{81} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{81} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{18} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{18} представляет собой F. В вариантах осуществления R^{18} представляет собой водород. В вариантах осуществления R^{18} независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^{18}_3$, $-CHX^{18}_2$, $-CH_2X^{18}$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0182] R^{81} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{81}_3$, $-CHX^{81}_2$, $-CH_2X^{81}$, $-OCH_2X^{81}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{81}_3$, $-OCHX^{81}_2$, R^{82} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{82} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{82} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{82} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил),

R^{82} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{82} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{81} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{81} представляет собой F.

[0183] R^{82} независимо представляет собой оксо, галоген, $-CX^{82}_3$, $-CHX^{82}_2$, $-CH_2X^{82}$, $-OCH_2X^{82}$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, $-OCX^{82}_3$, $-OCHX^{82}_2$, R^{83} -замещенный или незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), R^{83} -замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{83} -замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), R^{83} -замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{83} -замещенный или незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или R^{83} -замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{82} представляет собой галоген. В вариантах осуществления X^{82} представляет собой F.

[0184] R^{32} , R^{35} , R^{38} , R^{41} , R^{44} , R^{50} , R^{53} , R^{56} , R^{59} , R^{62} , R^{65} , R^{68} , R^{71} , R^{74} , R^{77} , R^{80} и R^{83} независимо представляют собой водород, оксо, галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-OCH_2Cl$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-OCH_2Br$, $-OCBr_3$, $-OCHBr_2$, $-Cl_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-OCH_2I$, $-OCI_3$, $-OCHI_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C_3 - C_8 циклоалкил, C_4 - C_8 циклоалкил или C_5 - C_6 циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C_6 - C_{10} арил или C_6 арил) или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). В вариантах осуществления R^{32} , R^{35} , R^{38} , R^{41} , R^{44} , R^{50} , R^{53} , R^{56} , R^{59} , R^{62} , R^{65} , R^{68} , R^{71} , R^{74} , R^{77} , R^{80} и R^{83} независимо представляют собой оксо, галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-OCH_2Cl$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-OCH_2Br$, $-OCBr_3$, $-OCHBr_2$, $-Cl_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-OCH_2I$, $-OCI_3$, $-OCHI_2$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, $-NHOH$, незамещенный алкил (например, C_1 - C_8 алкил, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_4 алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный

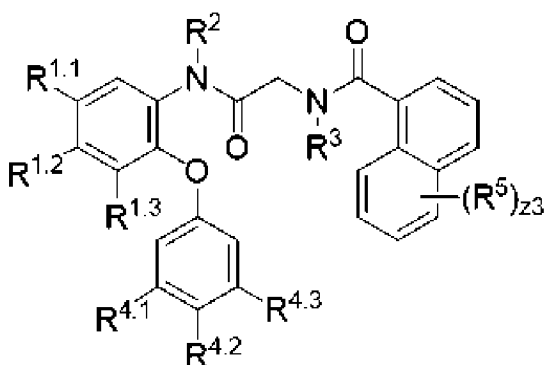
гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C₃-C₈ циклоалкил, C₄-C₈ циклоалкил или C₅-C₆ циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C₆-C₁₀ арил или C₆ арил) или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил).

[0185] В вариантах осуществления соединение, как описано в настоящем документе, может включать в себя множество вариантов из R¹, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ и/или другие переменные. В таких вариантах осуществления каждая переменная может необязательно быть другой и быть соответствующим образом маркирована для различения каждой группы для большей ясности. Например, если каждый R¹, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R¹⁵, R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸ и/или R¹⁹ отличается, они могут называться, например, R^{1.1}, R^{1.2}, R^{1.3}, R^{1.4}, R^{1.5}, R^{4.1}, R^{4.2}, R^{4.3}, R^{4.4}, R^{4.5}, R^{5.1}, R^{5.2}, R^{5.3}, R^{5.4}, R^{5.5}, R^{5.6}, R^{5.7}, R^{7.1}, R^{7.2}, R^{7.3}, R^{7.4}, R^{7.5}, R^{7.6}, R^{7.7}, R^{7.8}, R^{7.9}, R^{7.10}, R^{7.11}, R^{7.12}, R^{7.13}, R^{7.14}, R^{7.15}, R^{7.16}, R^{7.17}, R^{7.18}, R^{7.19}, R^{7.20}, R^{7.21}, R^{7.22}, R^{7.23}, R^{7.24}, R^{7.25}, R^{7.26}, R^{7.27}, R^{7.28}, R^{7.29}, R^{7.30}, R^{7.31}, R^{7.32}, R^{7.33}, R^{7.34}, R^{7.35}, R^{7.36}, R^{7.37}, R^{7.38}, R^{7.39}, R^{7.40}, R^{7.41}, R^{7.42}, R^{8.1}, R^{8.2}, R^{8.3}, R^{8.4}, R^{8.5}, R^{8.6}, R^{8.7}, R^{8.8}, R^{8.9}, R^{8.10}, R^{8.11}, R^{8.12}, R^{8.13}, R^{8.14}, R^{8.15}, R^{8.16}, R^{8.17}, R^{8.18}, R^{8.19}, R^{8.20}, R^{8.21}, R^{8.22}, R^{8.23}, R^{8.24}, R^{8.25}, R^{8.26}, R^{8.27}, R^{8.28}, R^{8.29}, R^{8.30}, R^{8.31}, R^{8.32}, R^{8.33}, R^{8.34}, R^{8.35}, R^{8.36}, R^{8.37}, R^{8.38}, R^{8.39}, R^{8.40}, R^{8.41}, R^{8.42}, R^{9.1}, R^{9.2}, R^{9.3}, R^{9.4}, R^{9.5}, R^{9.6}, R^{9.7}, R^{9.8}, R^{9.9}, R^{9.10}, R^{9.11}, R^{9.12}, R^{9.13}, R^{9.14}, R^{9.15}, R^{9.16}, R^{9.17}, R^{9.18}, R^{9.19}, R^{9.20}, R^{9.21}, R^{9.22}, R^{9.23}, R^{9.24}, R^{9.25}, R^{9.26}, R^{9.27}, R^{9.28}, R^{9.29}, R^{9.30}, R^{9.31}, R^{9.32}, R^{9.33}, R^{9.34}, R^{9.35}, R^{9.36}, R^{9.37}, R^{9.38}, R^{9.39}, R^{9.40}, R^{9.41}, R^{9.42}, R^{10.1}, R^{10.2}, R^{10.3}, R^{10.4}, R^{10.5}, R^{10.6}, R^{10.7}, R^{10.8}, R^{10.9}, R^{10.10}, R^{10.11}, R^{10.12}, R^{10.13}, R^{10.14}, R^{10.15}, R^{10.16}, R^{10.17}, R^{10.18}, R^{10.19}, R^{10.20}, R^{10.21}, R^{10.22}, R^{10.23}, R^{10.24}, R^{10.25}, R^{10.26}, R^{10.27}, R^{10.28}, R^{10.29}, R^{10.30}, R^{10.31}, R^{10.32}, R^{10.33}, R^{10.34}, R^{10.35}, R^{10.36}, R^{10.37}, R^{10.38}, R^{10.39}, R^{10.40}, R^{10.41}, R^{10.42}, R^{11.1}, R^{11.2}, R^{11.3}, R^{11.4}, R^{11.5}, R^{11.6}, R^{11.7}, R^{11.8}, R^{11.9}, R^{11.10}, R^{11.11}, R^{11.12}, R^{11.13}, R^{11.14}, R^{11.15}, R^{11.16}, R^{11.17}, R^{11.18}, R^{11.19}, R^{11.20}, R^{11.21}, R^{11.22}, R^{11.23}, R^{11.24}, R^{11.25}, R^{11.26}, R^{11.27}, R^{11.28}, R^{11.29}, R^{11.30}, R^{11.31}, R^{11.32}, R^{11.33}, R^{11.34}, R^{11.35}, R^{11.36}, R^{11.37}, R^{11.38}, R^{11.39}, R^{11.40}, R^{11.41}, R^{11.42}, R^{12.1}, R^{12.2}, R^{12.3}, R^{12.4}, R^{12.5}, R^{12.6}, R^{12.7}, R^{12.8}, R^{12.9}, R^{12.10}, R^{12.11}, R^{12.12}, R^{12.13}, R^{12.14}, R^{12.15}, R^{12.16}, R^{12.17}, R^{12.18}, R^{12.19}, R^{12.20}, R^{12.21}, R^{12.22}, R^{12.23}, R^{12.24}, R^{12.25}, R^{12.26}, R^{12.27}, R^{12.28}, R^{12.29}, R^{12.30}, R^{12.31}, R^{12.32}, R^{12.33}, R^{12.34}, R^{12.35}, R^{12.36}, R^{12.37}, R^{12.38}, R^{12.39}, R^{12.40}, R^{12.41}, R^{12.42}, R^{13.1}, R^{13.2}, R^{13.3}, R^{13.4}, R^{13.5}, R^{13.6}, R^{13.7}, R^{13.8}, R^{13.9}, R^{13.10}, R^{13.11}, R^{13.12}, R^{13.13}, R^{13.14}, R^{13.15}, R^{13.16}, R^{13.17}, R^{13.18}, R^{13.19}, R^{13.20}, R^{13.21}, R^{13.22}, R^{13.23}, R^{13.24}, R^{13.25}, R^{13.26}, R^{13.27}, R^{13.28}, R^{13.29}, R^{13.30}, R^{13.31}, R^{13.32}, R^{13.33}, R^{13.34}, R^{13.35}, R^{13.36}, R^{13.37}, R^{13.38}, R^{13.39}, R^{13.40}, R^{13.41}, R^{13.42}, R^{14.1}, R^{14.2}, R^{14.3}, R^{14.4}, R^{14.5}, R^{14.6}, R^{14.7}, R^{14.8}, R^{14.9}, R^{14.10}, R^{14.11}, R^{14.12}, R^{14.13}, R^{14.14}, R^{14.15}, R^{14.16}, R^{14.17}, R^{14.18}, R^{14.19}, R^{14.20}, R^{14.21}, R^{14.22}, R^{14.23}, R^{14.24}, R^{14.25}, R^{14.26}, R^{14.27}, R^{14.28}, R^{14.29}, R^{14.30}, R^{14.31}, R^{14.32}, R^{14.33}, R^{14.34}, R^{14.35}, R^{14.36}, R^{14.37}, R^{14.38}, R^{14.39}, R^{14.40}, R^{14.41}, R^{14.42}, R^{15.1}, R^{15.2}, R^{15.3}, R^{15.4}, R^{15.5}, R^{15.6}, R^{15.7}, R^{15.8}, R^{15.9}, R^{15.10}, R^{15.11}, R^{15.12}, R^{15.13}, R^{15.14}, R^{15.15}, R^{15.16}, R^{15.17}, R^{15.18}, R^{15.19}, R^{15.20}, R^{15.21}, R^{15.22}, R^{15.23}, R^{15.24}, R^{15.25}, R^{15.26}, R^{15.27}, R^{15.28}, R^{15.29}, R^{15.30}, R^{15.31}, R^{15.32}, R^{15.33}, R^{15.34}, R^{15.35}, R^{15.36}, R^{15.37}, R^{15.38}, R^{15.39}, R^{15.40}, R^{15.41}, R^{15.42}, R^{16.1}, R^{16.2}, R^{16.3}, R^{16.4}, R^{16.5}, R^{16.6}, R^{16.7}, R^{16.8}, R^{16.9}, R^{16.10}, R^{16.11}, R^{16.12}, R^{16.13}, R^{16.14}, R^{16.15}, R^{16.16}, R^{16.17}, R^{16.18}, R^{16.19}, R^{16.20}, R^{16.21}, R^{16.22},

$R^{16.23}, R^{16.24}, R^{16.25}, R^{16.26}, R^{16.27}, R^{16.28}, R^{16.29}, R^{16.30}, R^{16.31}, R^{16.32}, R^{16.33}, R^{16.34}, R^{16.35}, R^{16.36},$
 $R^{16.37}, R^{16.38}, R^{16.39}, R^{16.40}, R^{16.41}, R^{16.42}, R^{17.1}, R^{17.2}, R^{17.3}, R^{17.4}, R^{17.5}, R^{17.6}, R^{17.7}, R^{17.8}, R^{17.9},$
 $R^{17.10}, R^{17.11}, R^{17.12}, R^{17.13}, R^{17.14}, R^{17.15}, R^{17.16}, R^{17.17}, R^{17.18}, R^{17.19}, R^{17.20}, R^{17.21}, R^{17.22}, R^{17.23},$
 $R^{17.24}, R^{17.25}, R^{17.26}, R^{17.27}, R^{17.28}, R^{17.29}, R^{17.30}, R^{17.31}, R^{17.32}, R^{17.33}, R^{17.34}, R^{17.35}, R^{17.36}, R^{17.37},$
 $R^{17.38}, R^{17.39}, R^{17.40}, R^{17.41}, R^{17.42}, R^{18.1}, R^{18.2}, R^{18.3}, R^{18.4}, R^{18.5}, R^{18.6}, R^{18.7}, R^{18.8}, R^{18.9}, R^{18.10},$
 $R^{18.11}, R^{18.12}, R^{18.13}, R^{18.14}, R^{18.15}, R^{18.16}, R^{18.17}, R^{18.18}, R^{18.19}, R^{18.20}, R^{18.21}, R^{18.22}, R^{18.23}, R^{18.24},$
 $R^{18.25}, R^{18.26}, R^{18.27}, R^{18.28}, R^{18.29}, R^{18.30}, R^{18.31}, R^{18.32}, R^{18.33}, R^{18.34}, R^{18.35}, R^{18.36}, R^{18.37}, R^{18.38},$
 $R^{18.39}, R^{18.40}, R^{18.41}, R^{18.42}$ соответственно, причем определение R^1 подразумевает $R^{1.1}, R^{1.2},$
 $R^{1.3}, R^{1.4}, R^{1.5}; R^4$ подразумевает $R^{4.1}, R^{4.2}, R^{4.3}, R^{4.4}, R^{4.5}; R^5$ подразумевает $R^{5.1}, R^{5.2}, R^{5.3},$
 $R^{5.4}, R^{5.5}, R^{5.6}, R^{5.7}; R^7$ подразумевает $R^{7.1}, R^{7.2}, R^{7.3}, R^{7.4}, R^{7.5}, R^{7.6}, R^{7.7}, R^{7.8}, R^{7.9}, R^{7.10}, R^{7.11},$
 $R^{7.12}, R^{7.13}, R^{7.14}, R^{7.15}, R^{7.16}, R^{7.17}, R^{7.18}, R^{7.19}, R^{7.20}, R^{7.21}, R^{7.22}, R^{7.23}, R^{7.24}, R^{7.25}, R^{7.26}, R^{7.27},$
 $R^{7.28}, R^{7.29}, R^{7.30}, R^{7.31}, R^{7.32}, R^{7.33}, R^{7.34}, R^{7.35}, R^{7.36}, R^{7.37}, R^{7.38}, R^{7.39}, R^{7.40}, R^{7.41}, R^{7.42}; R^8$
 подразумевает $R^{8.1}, R^{8.2}, R^{8.3}, R^{8.4}, R^{8.5}, R^{8.6}, R^{8.7}, R^{8.8}, R^{8.9}, R^{8.10}, R^{8.11}, R^{8.12}, R^{8.13}, R^{8.14}, R^{8.15},$
 $R^{8.16}, R^{8.17}, R^{8.18}, R^{8.19}, R^{8.20}, R^{8.21}, R^{8.22}, R^{8.23}, R^{8.24}, R^{8.25}, R^{8.26}, R^{8.27}, R^{8.28}, R^{8.29}, R^{8.30}, R^{8.31},$
 $R^{8.32}, R^{8.33}, R^{8.34}, R^{8.35}, R^{8.36}, R^{8.37}, R^{8.38}, R^{8.39}, R^{8.40}, R^{8.41}, R^{8.42}; R^9$ подразумевает $R^{9.1}, R^{9.2},$
 $R^{9.3}, R^{9.4}, R^{9.5}, R^{9.6}, R^{9.7}, R^{9.8}, R^{9.9}, R^{9.10}, R^{9.11}, R^{9.12}, R^{9.13}, R^{9.14}, R^{9.15}, R^{9.16}, R^{9.17}, R^{9.18}, R^{9.19},$
 $R^{9.20}, R^{9.21}, R^{9.22}, R^{9.23}, R^{9.24}, R^{9.25}, R^{9.26}, R^{9.27}, R^{9.28}, R^{9.29}, R^{9.30}, R^{9.31}, R^{9.32}, R^{9.33}, R^{9.34}, R^{9.35},$
 $R^{9.36}, R^{9.37}, R^{9.38}, R^{9.39}, R^{9.40}, R^{9.41}, R^{9.42}; R^{10}$ подразумевает $R^{10.1}, R^{10.2}, R^{10.3}, R^{10.4}, R^{10.5}, R^{10.6},$
 $R^{10.7}, R^{10.8}, R^{10.9}, R^{10.10}, R^{10.11}, R^{10.12}, R^{10.13}, R^{10.14}, R^{10.15}, R^{10.16}, R^{10.17}, R^{10.18}, R^{10.19}, R^{10.20}, R^{10.21},$
 $R^{10.22}, R^{10.23}, R^{10.24}, R^{10.25}, R^{10.26}, R^{10.27}, R^{10.28}, R^{10.29}, R^{10.30}, R^{10.31}, R^{10.32}, R^{10.33}, R^{10.34}, R^{10.35},$
 $R^{10.36}, R^{10.37}, R^{10.38}, R^{10.39}, R^{10.40}, R^{10.41}, R^{10.42}; R^{11}$ подразумевает $R^{11.1}, R^{11.2}, R^{11.3}, R^{11.4}, R^{11.5},$
 $R^{11.6}, R^{11.7}, R^{11.8}, R^{11.9}, R^{11.10}, R^{11.11}, R^{11.12}, R^{11.13}, R^{11.14}, R^{11.15}, R^{11.16}, R^{11.17}, R^{11.18}, R^{11.19}, R^{11.20},$
 $R^{11.21}, R^{11.22}, R^{11.23}, R^{11.24}, R^{11.25}, R^{11.26}, R^{11.27}, R^{11.28}, R^{11.29}, R^{11.30}, R^{11.31}, R^{11.32}, R^{11.33}, R^{11.34},$
 $R^{11.35}, R^{11.36}, R^{11.37}, R^{11.38}, R^{11.39}, R^{11.40}, R^{11.41}, R^{11.42}; R^{12}$ подразумевает $R^{12.1}, R^{12.2}, R^{12.3}, R^{12.4},$
 $R^{12.5}, R^{12.6}, R^{12.7}, R^{12.8}, R^{12.9}, R^{12.10}, R^{12.11}, R^{12.12}, R^{12.13}, R^{12.14}, R^{12.15}, R^{12.16}, R^{12.17}, R^{12.18}, R^{12.19},$
 $R^{12.20}, R^{12.21}, R^{12.22}, R^{12.23}, R^{12.24}, R^{12.25}, R^{12.26}, R^{12.27}, R^{12.28}, R^{12.29}, R^{12.30}, R^{12.31}, R^{12.32}, R^{12.33},$
 $R^{12.34}, R^{12.35}, R^{12.36}, R^{12.37}, R^{12.38}, R^{12.39}, R^{12.40}, R^{12.41}, R^{12.42}; R^{13}$ подразумевает $R^{13.1}, R^{13.2}, R^{13.3},$
 $R^{13.4}, R^{13.5}, R^{13.6}, R^{13.7}, R^{13.8}, R^{13.9}, R^{13.10}, R^{13.11}, R^{13.12}, R^{13.13}, R^{13.14}, R^{13.15}, R^{13.16}, R^{13.17}, R^{13.18},$
 $R^{13.19}, R^{13.20}, R^{13.21}, R^{13.22}, R^{13.23}, R^{13.24}, R^{13.25}, R^{13.26}, R^{13.27}, R^{13.28}, R^{13.29}, R^{13.30}, R^{13.31}, R^{13.32},$
 $R^{13.33}, R^{13.34}, R^{13.35}, R^{13.36}, R^{13.37}, R^{13.38}, R^{13.39}, R^{13.40}, R^{13.41}, R^{13.42}; R^{14}$ подразумевает $R^{14.1},$
 $R^{14.2}, R^{14.3}, R^{14.4}, R^{14.5}, R^{14.6}, R^{14.7}, R^{14.8}, R^{14.9}, R^{14.10}, R^{14.11}, R^{14.12}, R^{14.13}, R^{14.14}, R^{14.15}, R^{14.16},$
 $R^{14.17}, R^{14.18}, R^{14.19}, R^{14.20}, R^{14.21}, R^{14.22}, R^{14.23}, R^{14.24}, R^{14.25}, R^{14.26}, R^{14.27}, R^{14.28}, R^{14.29}, R^{14.30},$
 $R^{14.31}, R^{14.32}, R^{14.33}, R^{14.34}, R^{14.35}, R^{14.36}, R^{14.37}, R^{14.38}, R^{14.39}, R^{14.40}, R^{14.41}, R^{14.42}; R^{15}$
 подразумевает $R^{15.1}, R^{15.2}, R^{15.3}, R^{15.4}, R^{15.5}, R^{15.6}, R^{15.7}, R^{15.8}, R^{15.9}, R^{15.10}, R^{15.11}, R^{15.12}, R^{15.13},$
 $R^{15.14}, R^{15.15}, R^{15.16}, R^{15.17}, R^{15.18}, R^{15.19}, R^{15.20}, R^{15.21}, R^{15.22}, R^{15.23}, R^{15.24}, R^{15.25}, R^{15.26}, R^{15.27},$
 $R^{15.28}, R^{15.29}, R^{15.30}, R^{15.31}, R^{15.32}, R^{15.33}, R^{15.34}, R^{15.35}, R^{15.36}, R^{15.37}, R^{15.38}, R^{15.39}, R^{15.40}, R^{15.41},$
 $R^{15.42}; R^{16}$ подразумевает $R^{16.1}, R^{16.2}, R^{16.3}, R^{16.4}, R^{16.5}, R^{16.6}, R^{16.7}, R^{16.8}, R^{16.9}, R^{16.10}, R^{16.11},$
 $R^{16.12}, R^{16.13}, R^{16.14}, R^{16.15}, R^{16.16}, R^{16.17}, R^{16.18}, R^{16.19}, R^{16.20}, R^{16.21}, R^{16.22}, R^{16.23}, R^{16.24}, R^{16.25},$
 $R^{16.26}, R^{16.27}, R^{16.28}, R^{16.29}, R^{16.30}, R^{16.31}, R^{16.32}, R^{16.33}, R^{16.34}, R^{16.35}, R^{16.36}, R^{16.37}, R^{16.38}, R^{16.39},$
 $R^{16.40}, R^{16.41}, R^{16.42}; R^{17}$ подразумевает $R^{17.1}, R^{17.2}, R^{17.3}, R^{17.4}, R^{17.5}, R^{17.6}, R^{17.7}, R^{17.8}, R^{17.9},$

$R^{17.10}, R^{17.11}, R^{17.12}, R^{17.13}, R^{17.14}, R^{17.15}, R^{17.16}, R^{17.17}, R^{17.18}, R^{17.19}, R^{17.20}, R^{17.21}, R^{17.22}, R^{17.23}, R^{17.24}, R^{17.25}, R^{17.26}, R^{17.27}, R^{17.28}, R^{17.29}, R^{17.30}, R^{17.31}, R^{17.32}, R^{17.33}, R^{17.34}, R^{17.35}, R^{17.36}, R^{17.37}, R^{17.38}, R^{17.39}, R^{17.40}, R^{17.41}, R^{17.42}$, и/или R^{18} подразумевает $R^{18.1}, R^{18.2}, R^{18.3}, R^{18.4}, R^{18.5}, R^{18.6}, R^{18.7}, R^{18.8}, R^{18.9}, R^{18.10}, R^{18.11}, R^{18.12}, R^{18.13}, R^{18.14}, R^{18.15}, R^{18.16}, R^{18.17}, R^{18.18}, R^{18.19}, R^{18.20}, R^{18.21}, R^{18.22}, R^{18.23}, R^{18.24}, R^{18.25}, R^{18.26}, R^{18.27}, R^{18.28}, R^{18.29}, R^{18.30}, R^{18.31}, R^{18.32}, R^{18.33}, R^{18.34}, R^{18.35}, R^{18.36}, R^{18.37}, R^{18.38}, R^{18.39}, R^{18.40}, R^{18.41}, R^{18.42}$. Переменные, используемые при определении $R^1, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$, и/или другие переменные, которые появляются во множестве случаев и различаются, могут аналогично быть соответствующим образом маркированы для различения каждой группы для большей ясности.

[0186] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:

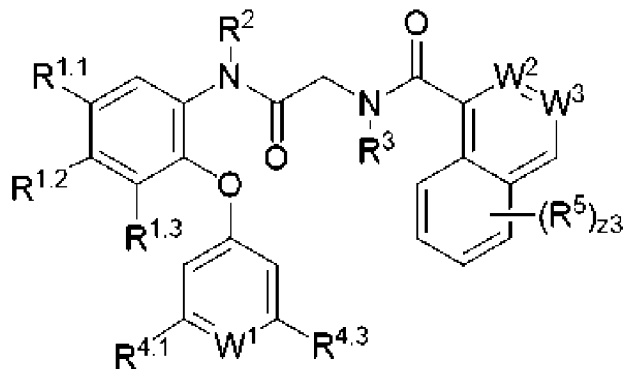


(VI); где R^2, R^3, R^5 и $z3$ являются такими,

как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V). $R^{1.1}, R^{1.2}$ и $R^{1.3}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^1 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. $R^{4.1}, R^{4.2}$ и $R^{4.3}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^4 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. В варианте осуществления $z3$ равно 0. В вариантах осуществления один или более из $R^{1.1}, R^{1.2}, R^{1.3}, R^{4.1}, R^{4.2}, R^{4.3}, R^2$ и/или R^3 представляют собой водород. В вариантах осуществления $R^{1.1}, R^{1.2}$ и/или $R^{1.3}$ представляют собой водород. В вариантах осуществления $R^{4.1}, R^{4.2}$ и/или $R^{4.3}$ представляют собой водород. В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ представляет собой водород, $R^{4.2}$ представляет собой -ОН, а $R^{4.3}$ представляет собой водород. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ представляет собой водород, $R^{4.2}$ представляет собой водород, а $R^{4.3}$ представляет собой -ОН. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ представляет собой водород, $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метокси, а $R^{4.3}$ представляет собой водород. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ представляет собой водород, $R^{4.2}$ представляет собой водород, а $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метокси. Следует понимать, что R^5 представляет собой плавающий заместитель и может быть

расположен на любом или обоих кольцах.

[0187] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:

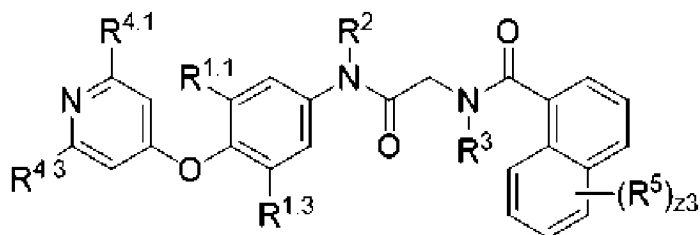


(VII); где R^2 , R^3 , R^5 и $z3$ являются

такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V). Следует понимать, что R^5 представляет собой плавающий заместитель и может быть расположен на любом или обоих кольцах. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$ и $R^{1.3}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^1 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^4 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления.

[0188] W^1 представляет собой N или $C(R^{4.2})$. W^2 представляет собой N или $C(R^{5.1})$. W^3 представляет собой N или $C(R^{5.2})$. $R^{5.1}$ и $R^{5.2}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^5 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. $R^{4.2}$ независимо представляет собой функциональную группу R^4 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. В вариантах осуществления W^1 представляет собой N. В вариантах осуществления W^2 представляет собой N. В вариантах осуществления W^3 представляет собой N. В вариантах осуществления W^1 представляет собой $C(R^{4.2})$. В вариантах осуществления W^2 представляет собой $C(R^{5.1})$. В вариантах осуществления W^3 представляет собой $C(R^{5.2})$. В вариантах осуществления W^1 представляет собой CH. В вариантах осуществления W^2 представляет собой CH. В вариантах осуществления W^3 представляет собой CH.

[0189] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:

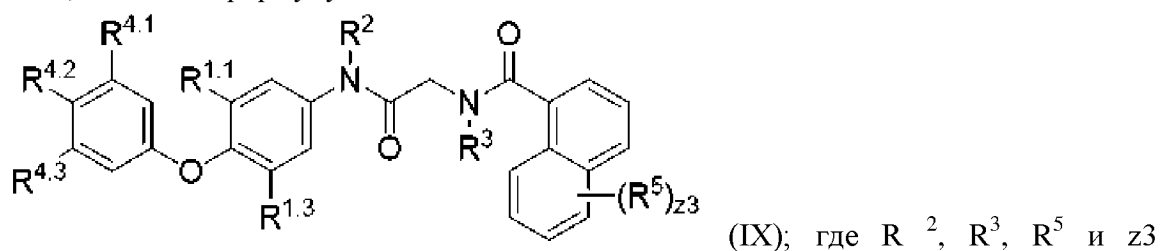


(VIII); где R^2 , R^3 , R^5 и $z3$

являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V). Следует понимать, что R^5 представляет собой плавающий заместитель и

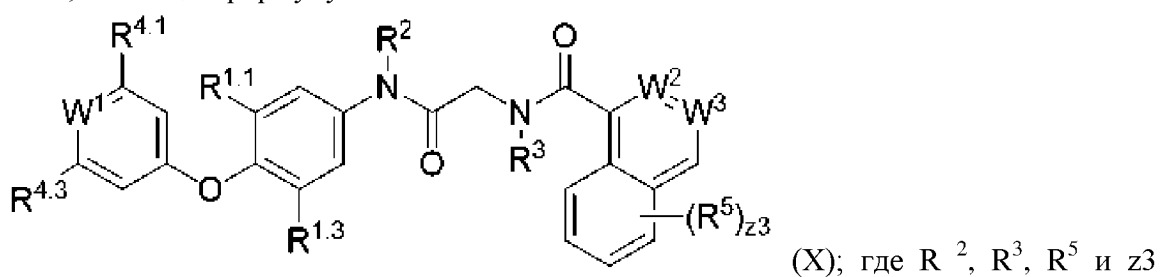
может быть расположен на любом или обоих кольцах. $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$, каждый независимо, представляют собой функциональную группу R^1 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^4 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления.

[0190] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V). Следует понимать, что R^5 представляет собой плавающий заместитель и может быть расположен на любом или обоих кольцах. $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$, каждый независимо, представляют собой функциональную группу R^1 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$ и $R^{4.3}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^4 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления.

[0191] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



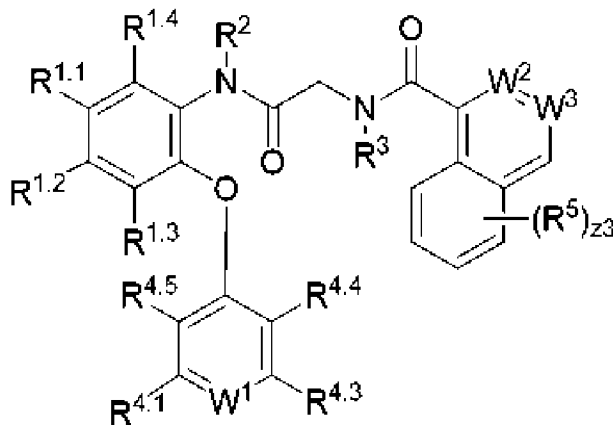
являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V). Следует понимать, что R^5 представляет собой плавающий заместитель и может быть расположен на любом или обоих кольцах. $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$, каждый независимо, представляют собой функциональную группу R^1 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^4 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления.

[0192] W^1 представляет собой N или $C(R^{4.2})$. W^2 представляет собой N или $C(R^{5.1})$. W^3 представляет собой N или $C(R^{5.2})$. $R^{5.1}$ и $R^{5.2}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^5 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах

осуществления $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой незамещенный C_1 - C_4 алкил. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой замещенный C_1 - C_4 алкил. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой галоген-замещенный C_1 - C_4 алкил. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой незамещенный C_1 - C_2 алкил. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой замещенный C_1 - C_2 алкил. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой галоген-замещенный C_1 - C_2 алкил.

[0207] В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -I. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -F. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -Br. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -CF₃. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -NH₂. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -OH. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой незамещенный C_1 - C_4 алкил. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой замещенный C_1 - C_4 алкил. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой галоген-замещенный C_1 - C_4 алкил. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой незамещенный C_1 - C_2 алкил. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой замещенный C_1 - C_2 алкил. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой галоген-замещенный C_1 - C_2 алкил.

[0208] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



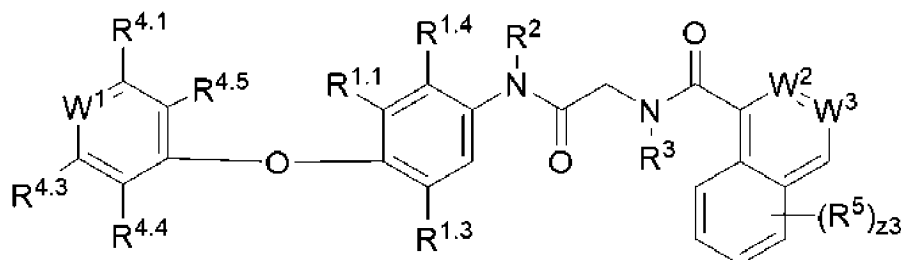
(XI); где R^2 , R^3 , R^5 и $z3$ являются

такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(V). $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^1 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. В вариантах осуществления $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород. В вариантах осуществления $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и/или $R^{4.5}$ представляют собой водород. В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^3

представляет собой водород. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.2}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.4}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.2}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.4}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.2}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.4}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.1}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.2}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.2}$, $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.3}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород, а $R^{1.4}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.1}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.2}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.2}$, $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.3}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород, а $R^{1.4}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.1}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.2}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.2}$, $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.3}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород, а $R^{1.4}$ представляет собой -F. W^1 представляет собой N или $C(R^{4.2})$. W^2 представляет собой N или $C(R^{5.1})$. W^3 представляет собой N или $C(R^{5.2})$. В вариантах осуществления W^1 представляет собой N. В вариантах осуществления W^2 представляет собой N. В вариантах осуществления W^3 представляет собой N. В вариантах осуществления W^1 представляет собой $C(R^{4.2})$. В вариантах осуществления W^2 представляет собой $C(R^{5.1})$. В вариантах осуществления W^3 представляет собой $C(R^{5.2})$. В вариантах осуществления W^1 представляет собой CH. В вариантах осуществления W^2 представляет собой CH. В вариантах осуществления W^3 представляет собой CH. $R^{5.1}$ и $R^{5.2}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^5 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. В варианте осуществления $z3$ равно 0. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^4 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. В вариантах

представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.3}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.4}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.5}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.1}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.2}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.3}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.4}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород, а $R^{4.5}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород, а $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления один или более из $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^2 и/или R^3 представляют собой водород. Следует понимать, что R^5 представляет собой плавающий заместитель и может быть расположен на любом или обоих кольцах.

[0209] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



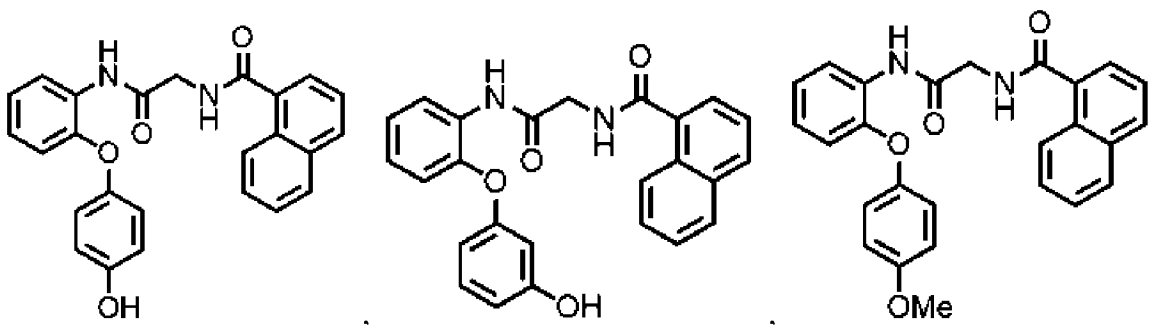
(XII); где $R^{1.1}$,

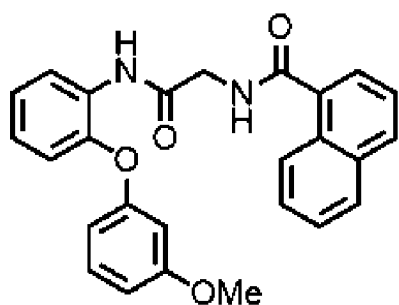
$R^{1.3}$, $R^{1.4}$, R^2 , R^3 , $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^5 , W^1 , W^2 , W^3 и $z3$ являются такими, как описано в настоящем документе, в том числе в соединениях формулы (I)-(XI). Следует понимать, что R^5 представляет собой плавающий заместитель и может быть расположен на любом или обоих кольцах. $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$, каждый независимо, представляет собой

функциональную группу R^1 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^4 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. В вариантах осуществления $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ и/или $R^{1.4}$ представляют собой водород. В вариантах осуществления $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и/или $R^{4.5}$ представляют собой водород. В вариантах осуществления R^2 представляет собой водород. В вариантах осуществления R^3 представляет собой водород. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.4}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.4}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.4}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.1}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.3}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород, а $R^{1.4}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.1}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.3}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород, а $R^{1.4}$ представляет собой -Cl. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.1}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород, а $R^{1.3}$ представляет собой -F. В вариантах осуществления $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород, а $R^{1.4}$ представляет собой -F. W^1 представляет собой N или $C(R^{4.2})$. W^2 представляет собой N или $C(R^{5.1})$. W^3 представляет собой N или $C(R^{5.2})$. В вариантах осуществления W^1 представляет собой N. В вариантах осуществления W^2 представляет собой N. В вариантах осуществления W^3 представляет собой N. В вариантах осуществления W^1 представляет собой $C(R^{4.2})$. В вариантах осуществления W^2 представляет собой $C(R^{5.1})$. В вариантах осуществления W^3 представляет собой $C(R^{5.2})$. В вариантах осуществления W^1 представляет собой CH. В вариантах осуществления W^2 представляет собой CH. В вариантах осуществления W^3 представляет собой CH. $R^{5.1}$ и $R^{5.2}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^5 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. В варианте осуществления $z3$ равно 0. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$, каждый независимо, представляет собой функциональную группу R^4 , как описано в настоящем документе, в том числе в вариантах осуществления. В вариантах осуществления $R^{4.1}$

представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.3}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.4}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.5}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.1}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.2}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.3}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.4}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород, а $R^{4.5}$ представляет собой галоген. В вариантах осуществления $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород, а $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород, а $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления один или более из $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^2 и/или R^3 представляют собой водород. Следует понимать, что R^5 представляет собой плавающий заместитель и может быть расположен на любом или обоих кольцах.

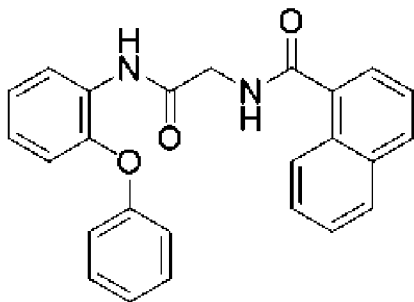
[0210] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



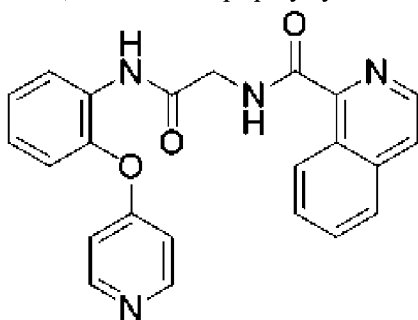


или

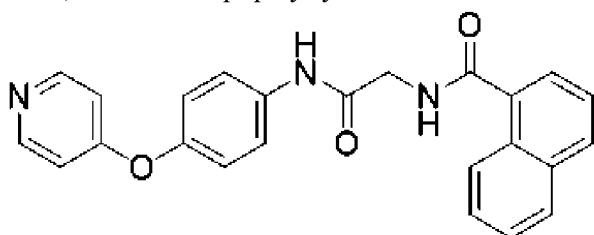
[0211] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



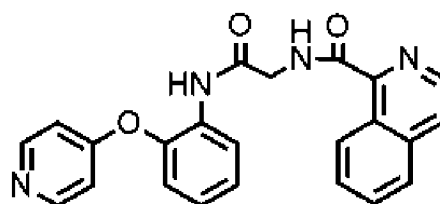
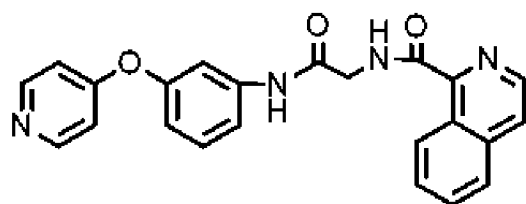
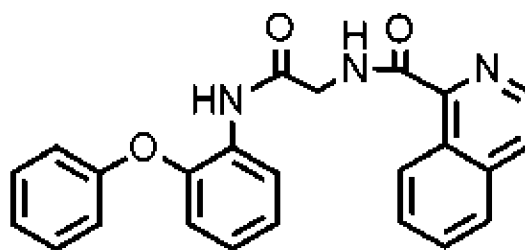
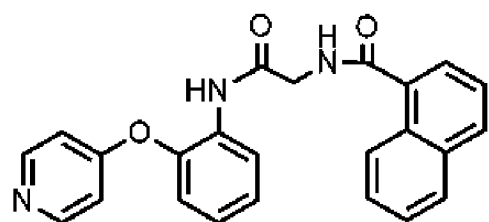
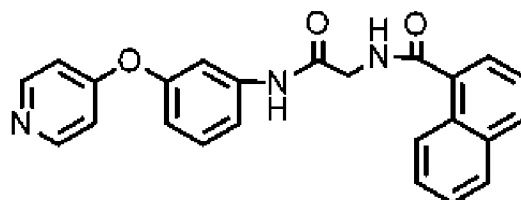
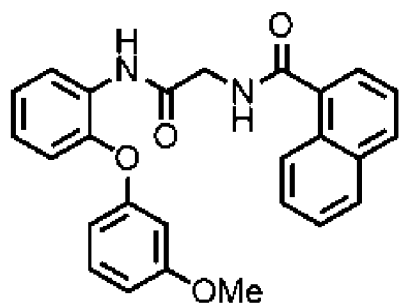
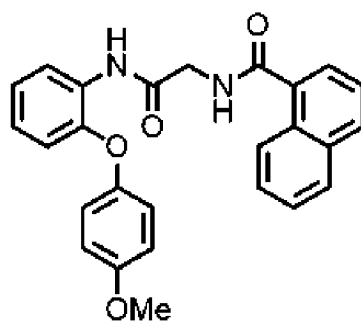
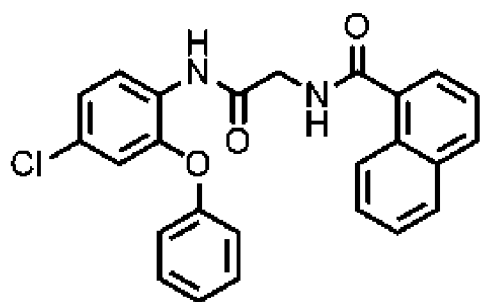
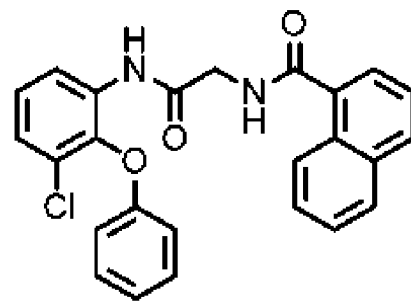
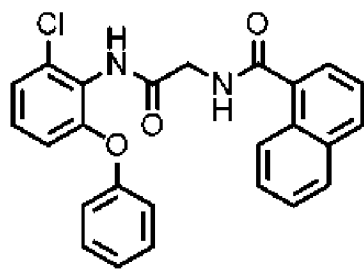
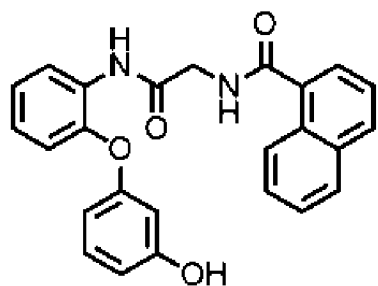
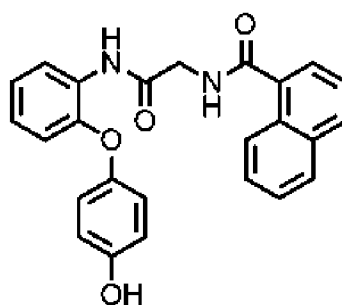
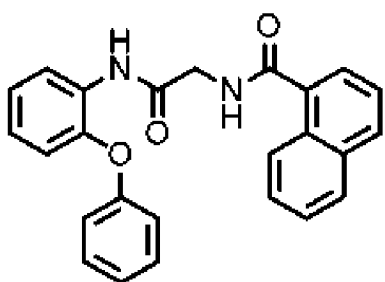
[0212] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:

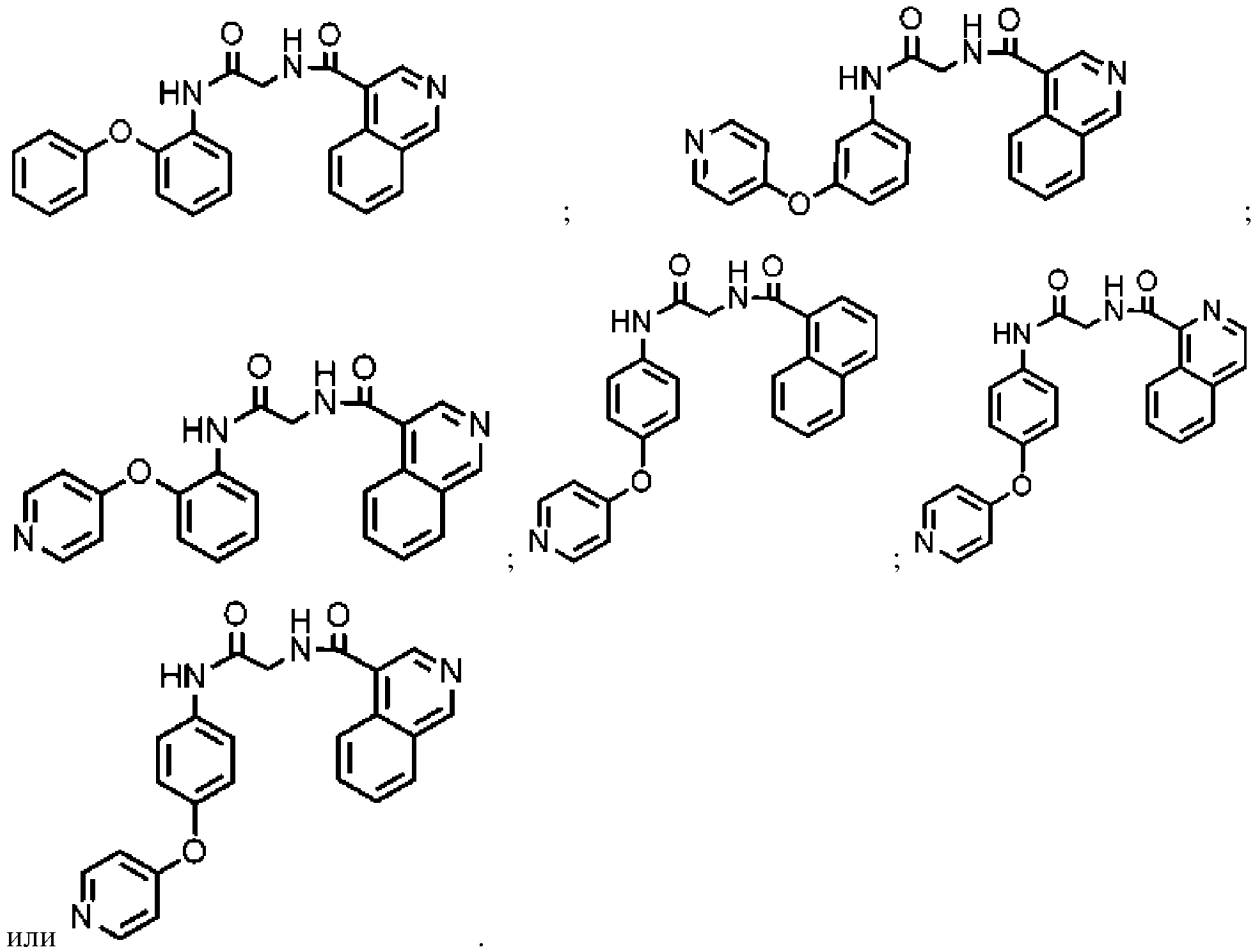


[0213] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:



[0214] В вариантах осуществления ингибитор PCNS представляет собой соединение, имеющее формулу:





[0215] Фармацевтические композиции

[0216] В настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор PCNA или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе (включая их варианты осуществления), и фармацевтически приемлемый эксципиент, и соединение. В настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие ингибитор EGFR-ТК или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в настоящем документе (включая их варианты осуществления), и фармацевтически приемлемый эксципиент, и соединение. «Активный ингредиент» относится к ингибитору PCNA и/или ингибитору EGFR-ТК. В способах, описанных в настоящем документе, активные ингредиенты можно вводить пациенту по отдельности (например, первую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор PCNA, и вторую фармацевтическую композицию, содержащую ингибитор EGFR-ТК, где первая и вторая фармацевтические композиции отличаются) или активные ингредиенты можно вводить пациенту в виде единой композиции (например, единые фармацевтические композиции, содержащие ингибитор PCNA и ингибитор EGFR-ТК).

[0217] Фармацевтические композиции включают в себя композиции, в которых активный ингредиент содержится в терапевтически эффективном количестве, т. е. в количестве, эффективном для достижения его предполагаемого назначения. Фактическое количество, эффективное для конкретного применения, будет зависеть, помимо прочего,

от состояния, подлежащего лечению. При введении в способах лечения заболевания (рака) указанные композиции будут содержать количество активного ингредиента, эффективное для достижения требуемого результата, например, лечения рака, ингибирования пролиферации клеток. Определение терапевтически эффективного количества соединения находится в пределах возможностей специалистов в данной области, особенно в свете подробного описания, приведенного в настоящем документе.

[0218] Для приготовления фармацевтических композиций из описанных в настоящем документе соединений фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. Препараты в твердой форме включают в себя порошки, таблетки, драже, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более веществ, которые также могут выполнять функцию разбавителей, ароматизирующих агентов, связующих веществ, консервантов, средств для улучшения распадаемости таблеток или инкапсулирующего материала.

[0219] В порошках носитель может представлять собой тонкоизмельченное твердое вещество в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом (например, соединением, предложенным в настоящем документе). В таблетках активный компонент смешан с носителем, обладающим необходимыми связывающими свойствами, в приемлемых соотношениях и спрессован до требуемой формы и размера. Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 1% до 99% активного соединения.

[0220] Приемлемые твердые эксципиенты включают в себя, без ограничений, карбонат магния; стеарат магния; тальк; пектин; декстрин; крахмал; трагакант; воск с низкой температурой плавления; кокосовое масло; углеводы; сахара, включая, без ограничений, лактозу, сахарозу, маннит или сорбит, крахмал из кукурузы, пшеницы, риса, картофеля или других растений; целлюлозу, такую как метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или натрий-карбоксиметилцеллюлозы; и камеди, включая аравийскую и трагакантовую; а также белки, включая, без ограничений, желатин и коллаген. При необходимости можно добавлять вещества для улучшения распадаемости таблеток или солюбилизующие средства, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

[0221] Ядра драже снабжены приемлемыми покрытиями, такими как концентрированные растворы сахара, которые также могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, карбополовый гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и приемлемые органические растворители или смеси растворителей. К покрытиям таблеток или драже можно добавлять красители или пигменты для идентификации продукта или чтобы характеризовать количество активного соединения (т. е. дозировку). Кроме того, фармацевтические препараты изобретения можно применять перорально, используя, например, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и покрытия, такого как глицерин или сорбитол.

[0222] Для приготовления суппозиториев сначала расплавляют легкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и однородно диспергируют в нем активный компонент, например, посредством перемешивания. Затем расплавленную гомогенную смесь разливают в формы подходящего размера, дают охладиться и тем самым затвердеть.

[0223] Препараты в жидкой форме включают в себя растворы, суспензии и эмульсии, например водные или водно-пропиленгликолевые растворы. Для парентеральной инъекции жидкие препараты могут быть приготовлены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля.

[0224] При необходимости или желательности парентерального применения особенно подходящие смеси для соединений изобретения представляют собой инъекционные стерильные растворы, предпочтительно масляные или водные растворы, а также суспензии, эмульсии или имплантаты, включая суппозитории. В частности, носители для парентерального введения включают водные растворы декстрозы, физиологический раствор, чистую воду, этанол, глицерин, пропиленгликоль, арахисовое масло, кунжутное масло, блок-полимеры полиоксиэтилена и т. п. Ампулы представляют собой удобные единицы дозирования. Соединения изобретения также могут быть заключены в липосомы или введены посредством трансдермальных насосов или пластырей. Фармацевтические примеси, приемлемые для применения в настоящем изобретении, хорошо известны специалистам в данной области и описаны, например, в *Pharmaceutical Sciences* (17th Ed., Mack Pub. Co., Easton, PA) и WO 96/05309.

[0225] Водные растворы, приемлемые для перорального применения, можно приготовить посредством растворения активного компонента в воде и добавления по желанию приемлемых красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей. Водные суспензии, подходящие для перорального применения, можно получить путем диспергирования тонкоизмельченного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь, и диспергирующими или смачивающими средствами, такими как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с алифатическим спиртом с длинной цепью (например, гептадекаэтилен оксидетанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбита) или продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гекситолангидрида (например, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана). Водная суспензия также может содержать один или более консервантов, таких как этил или н-пропил-п-гидроксибензоат, один или более красителей, одну или более вкусоароматических добавок и один или более подсластителей, таких как сахароза, аспартам или сахарин. Можно регулировать

осмолярность составов.

[0226] Также включены препараты в твердой форме, предназначенные для превращения в препараты в жидкой форме для перорального введения непосредственно перед применением. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Указанные препараты могут содержать, помимо активного компонента, красители, вкусоароматические добавки, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергирующие вещества, загустители, солюбилизующие средства и т. п.

[0227] Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения перорального препарата с приятным вкусом можно добавлять подсластители, такие как глицерин, сорбитол или сахароза. Указанные составы можно сохранять путем добавления антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота. Фармацевтические составы также могут быть в форме эмульсий типа «масло в воде». Масляная фаза может представлять собой растительное масло или минеральное масло, описанное выше, или их смесь. Подходящие эмульгирующие средства включают природные камеди, такие как аравийская камедь и трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и гекситолангидрида, такие как моноолеат сорбитана, и продукты конденсации указанных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсия может также содержать подсластители и вкусоароматические вещества, как в составе сиропов и эликсиров. Кроме того, такие составы могут содержать успокоительное средство, консервант или краситель.

[0228] Соединения, описанные в настоящем документе, можно вводить пациенту самостоятельно или можно вводить пациенту совместно. Подразумевается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединений по отдельности или в комбинации (более одного соединения). Таким образом, при необходимости такие препараты можно комбинировать с другими активными веществами.

[0229] Фармацевтический препарат предпочтительно находится в виде единичной дозированной формы. В такой форме препарат разделен на однократные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Стандартная лекарственная форма может представлять собой расфасованный препарат, при этом упаковка содержит дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, стандартная лекарственная форма может сама по себе представлять собой капсулу, таблетку, крахмальную капсулу или таблетку для рассасывания, или она может представлять собой подходящее количество любой из перечисленных форм в расфасованном виде.

[0230] Количество активного компонента в препарате с единичной дозой можно менять или регулировать от 0,1 мг до 10 000 мг, чаще от 1,0 мг до 1000 мг, наиболее часто

от 10 мг до 500 мг, в соответствии с конкретным применением и активностью активного компонента. Количество активного соединения также может быть определено в мг/кг, в диапазоне от примерно 0,1 мг/кг до 500 мг/кг. При необходимости композиция может также содержать другие совместимые терапевтические средства.

[0231] Соотношение между токсичностью и терапевтическим эффектом для конкретного соединения представляет собой его терапевтический индекс и может быть выражено как отношение между LD_{50} (количество соединения, летальное для 50% популяции) и ED_{50} (количество соединения, эффективное для 50% популяции). Предпочтительными являются соединения, имеющие высокие терапевтические индексы. Данные о терапевтических индексах, полученные в результате анализов клеточных культур и/или исследований на животных, можно использовать для определения диапазона доз для применения для людей. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне концентраций в плазме, включающих ED_{50} с небольшой токсичностью или с отсутствием токсичности. Дозировка может меняться в данном диапазоне в зависимости от применяемой лекарственной формы и применяемого пути введения. Точный состав, способ введения и дозировка могут быть выбраны лечащим врачом с учетом состояния пациента и конкретного способа, в котором используют соединение.

[0232] Способы лечения

[0233] В описании предложены способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора EGFR-ТК или его фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления в описании предложены способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения эффективного количества первой фармацевтической композиции, содержащей АОН1996 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, и эффективного количества второй фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК и фармацевтически приемлемый эксципиент. В вариантах осуществления в описании предложены способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей АОН1996 или его фармацевтически приемлемую соль, ингибитор EGFR-ТК и фармацевтически приемлемый эксципиент. В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы или рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы или рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы или рак

головы и шеи. В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак имеет мутацию EGFR, мутацию KRAS, мутацию BRAF или комбинацию двух или более из них. В вариантах осуществления рак имеет мутацию EGFR. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R, ex19del, Ex10ins, T790M или комбинацию двух или более из них. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R и ex19del. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя ex19del. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя Ex10ins. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R, ex19del и T790M. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R и T790M. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя T790M. В вариантах осуществления рак имеет мутацию KRAS. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой G12, G13 или Q61. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой G12C, G12S, G12V, G12D, G12A, G13D, G13C, Q61H или Q61R. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12C. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12S. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12V. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12D. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12A. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13D. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13C. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61H. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61R. В вариантах осуществления рак имеет мутацию BRAF. В вариантах осуществления мутация BRAF представляет собой мутацию V600E. В вариантах осуществления рак представляет собой EGFR-ТК-резистентный рак. В вариантах осуществления способы лечения рака дополнительно включают введение пациенту эффективного количества одного или более противораковых агентов.

[0234] В настоящем описании предложены способы лечения рака у пациента,

нуждающегося в этом, посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества осимертиниба, гефитиниба, афатиниба, нератиниба, эрлотиниба, роцитиниба, олмутиниба, лазертиниба, назартиниба, наковтиниба, мавелертиниба, абивертиниба, олафертиниба, алфлутиниба, амивантамба, тарлокситиниба, мобосертиниба, саволитиниба, капматиниба, цетуксимаба, панитумумаба, лапатиниба, дакомитиниба, нецитумумаба, вандетаниба, икотининиба, канертиниба, аллитиниба, варлитиниба, тезеватиниба, пелитиниба, сапитиниба, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, PD153035 или фармацевтически приемлемой соли любого из вышеперечисленного. В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы или рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы или рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак имеет мутацию EGFR, мутацию KRAS, мутацию BRAF или комбинацию двух или более из них. В вариантах осуществления рак имеет мутацию EGFR. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R, ex19del, Ex10ins, T790M или комбинацию двух или более из них. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R и ex19del. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя ex19del. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя Ex10ins. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R, ex19del и T790M. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R и T790M. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя T790M. В вариантах осуществления рак имеет мутацию KRAS. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой G12, G13 или Q61. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой G12C, G12S, G12V, G12D, G12A, G13D, G13C, Q61H или Q61R. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12C. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12S. В вариантах осуществления мутация KRAS

представляет собой мутацию G12V. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12D. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12A. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13D. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13C. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61H. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61R. В вариантах осуществления рак имеет мутацию BRAF. В вариантах осуществления мутация BRAF представляет собой мутацию V600E. В вариантах осуществления рак представляет собой EGFR-ТК-резистентный рак. В вариантах осуществления ингибитор EGFR-ТК и соединение АОН1996 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту по отдельности. В вариантах осуществления способы лечения рака включают введение пациенту первой фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК и фармацевтически приемлемый эксципиент, и второй фармацевтической композиции, содержащей АОН1996 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент (т. е. первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция отличаются). В вариантах осуществления способы включают введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК, АОН1996 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. В вариантах осуществления способы лечения рака дополнительно включают введение пациенту эффективного количества одного или более противораковых агентов.

[0235] В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества осимертиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества осимертиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества осимертиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества гефитиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества афатиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества эрлотиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества роцилетиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества

WZ3146. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества AG-490. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества PD153035. В вариантах осуществления ингибитор EGFR-ТК, описанный в настоящем документе, находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы или рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы или рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы или рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак имеет мутацию EGFR, мутацию KRAS, мутацию BRAF или комбинацию двух или более из них. В вариантах осуществления рак имеет мутацию EGFR. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R, ex19del, Ex10ins, T790M или комбинацию двух или более из них. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R и ex19del. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя ex19del. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя Ex10ins. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R, ex19del и T790M. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R и T790M. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя T790M. В вариантах осуществления рак имеет мутацию KRAS. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой G12, G13 или Q61. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой G12C, G12S, G12V, G12D, G12A, G13D, G13C, Q61H или Q61R. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12C. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12S. В вариантах осуществления мутация KRAS

представляет собой мутацию G12V. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12D. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12A. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13D. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13C. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61H. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61R. В вариантах осуществления рак имеет мутацию BRAF. В вариантах осуществления мутация BRAF представляет собой мутацию V600E. В вариантах осуществления рак представляет собой EGFR-ТК-резистентный рак. В вариантах осуществления ингибитор EGFR-ТК и соединение АОН1996 или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту по отдельности. В вариантах осуществления способы лечения рака включают введение пациенту первой фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК и фармацевтически приемлемый эксципиент, и второй фармацевтической композиции, содержащей АОН1996 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент (т. е. первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция отличаются). В вариантах осуществления способы включают введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК, АОН1996 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. В вариантах осуществления способы лечения рака дополнительно включают введение пациенту эффективного количества одного или более противораковых агентов.

[0236] В настоящем описании предложены способы лечения немелкоклеточного рака легкого у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества ингибитора EGFR-ТК. В вариантах осуществления способы включают лечение немелкоклеточного рака легкого посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества осимертиниба, gefитиниба, афатиниба, нератиниба, эрлотиниба, роцилетиниба, олмутиниба, лазертиниба, назартиниба, наkvотиниба, мавелертиниба, абивертиниба, олафертиниба, алфлутиниба, амивантамба, мобосертиниба, саволитиниба, капматиниба, цетуксимаба, панитумумаба, лапатиниба, дакомитиниба, нецитумумаба, вандетаниба, икотининиба, канертиниба, аллитиниба, варлитиниба, тезеватиниба, пелитиниба, сапитиниба, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490 и PD153035. В вариантах осуществления ингибитор EGFR-ТК находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления способы включают лечение немелкоклеточного рака легкого посредством введения эффективного количества АОН1996 или его фармацевтически приемлемой соли и эффективного количества осимертиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение

L858R и T790M. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя T790M. В вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого имеет мутацию KRAS. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой G12, G13 или Q61. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой G12C, G12S, G12V, G12D, G12A, G13D, G13C, Q61H или Q61R. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12C. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12S. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12V. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12D. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12A. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13D. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13C. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61H. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61R. В вариантах осуществления немелкоклеточный рак легкого имеет мутацию BRAF. В вариантах осуществления мутация BRAF представляет собой мутацию V600E. В вариантах осуществления рак представляет собой EGFR-ТК-резистентный рак. В вариантах осуществления ингибитор EGFR-ТК и соединение формулы (A) вводят пациенту по отдельности. В вариантах осуществления способы лечения немелкоклеточного рака легкого включают введение пациенту первой фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК и фармацевтически приемлемый эксципиент, и второй фармацевтической композиции, содержащей АОН1996 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент (т. е. первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиция отличаются). В вариантах осуществления способы лечения немелкоклеточного рака легкого включают введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК, АОН1996 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент. В вариантах осуществления способы лечения рака дополнительно включают введение пациенту эффективного количества одного или более противораковых агентов.

[0237] В описании предложены способы лечения рака у пациента, нуждающегося в этом, посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества ингибитора EGFR-ТК. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества осимертиниба, гефитиниба, афатиниба, нератиниба,

эрлотиниба, роцилетиниба, олмутиниба, лазертиниба, назартиниба, наквотиниба, мавелертиниба, абивертиниба, олафертиниба, алфлутиниба, амивантамба, мобосертиниба, саволитиниба, капматиниба, цетуксимаба, панитумумаба, лапатиниба, дакомитиниба, нецитумумаба, вандетаниба, икотининиба, канертиниба, аллитиниба, варлитиниба, тезеватиниба, пелитиниба, сапитиниба, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490 или PD153035. В вариантах осуществления ингибитор EGFR-ТК находится в форме фармацевтически приемлемой соли. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества осимертиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества осимертиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества осимертиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества гефитиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества афатиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества эрлотиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества роцилетиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества олмутиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества лазертиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления) и эффективное количество назартиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I)

количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества сапитиниба. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективное количество TAK-285. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективное количество AG-1478. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективное количество AEE788. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективного количества CUDC-101. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективное количество WZ8040. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективное количество WZ4002. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективное количество WZ3146. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективное количество AG-490. В вариантах осуществления способы включают лечение рака посредством введения эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и эффективное количество PD153035. В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы или рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, плоскоклеточную карциному, рак щитовидной железы или рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак

представляет собой рак легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой колоректальный рак. В вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой рак щитовидной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак головы и шеи. В вариантах осуществления рак имеет мутацию EGFR, мутацию KRAS, мутацию BRAF или комбинацию двух или более из них. В вариантах осуществления рак имеет мутацию EGFR. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R, ex19del, Ex10ins, T790M или комбинацию двух или более из них. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R и ex19del. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя ex19del. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя Ex10ins. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R, ex19del и T790M. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя L858R и T790M. В вариантах осуществления мутация EGFR включает в себя T790M. В вариантах осуществления рак имеет мутацию KRAS. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой G12, G13 или Q61. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой G12C, G12S, G12V, G12D, G12A, G13D, G13C, Q61H или Q61R. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12C. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12S. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12V. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12D. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G12A. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13D. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию G13C. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61H. В вариантах осуществления мутация KRAS представляет собой мутацию Q61R. В вариантах осуществления рак имеет мутацию BRAF. В вариантах осуществления мутация BRAF представляет собой мутацию V600E. В вариантах осуществления рак представляет собой EGFR-ТК-резистентный рак. В вариантах осуществления ингибитор EGFR-ТК и соединение формулы (А) вводят пациенту по отдельности. В вариантах осуществления способы лечения рака включают введение пациенту первой фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК и фармацевтически приемлемый эксципиент, и второй фармацевтической композиции,

содержащей соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и фармацевтически приемлемый эксципиент (т. е. первая фармацевтическая композиция и вторая фармацевтическая композиции отличаются). В вариантах осуществления способы лечения рака включают введение пациенту фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК, соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как описано в настоящем документе (включая все его варианты осуществления), и фармацевтически приемлемый эксципиент. В вариантах осуществления способы лечения рака дополнительно включают введение пациенту эффективного количества одного или более противораковых агентов.

[0238] «Пациент», или «субъект, нуждающийся в этом», или «субъект» относится к живому организму, страдающему или имеющему склонность к заболеванию или состоянию, которое можно лечить посредством введения фармацевтической композиции или способом, как предложено в настоящем документе. Не имеющие ограничительного характера примеры включают в себя людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других животных, не относящихся к млекопитающим. В вариантах осуществления пациент представляет собой человека. В вариантах осуществления субъект представляет собой человека. В вариантах осуществления субъект представляет собой ребенка (например, младше 18 лет).

[0239] «Заболевание» или «состояние» относится к состоянию или статусу здоровья пациента или субъекта, которого можно лечить с помощью соединения, фармацевтической композиции или способа, предложенного в настоящем документе. В вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, имеющее симптом гиперпролиферации клеток. В вариантах осуществления заболевание представляет собой заболевание, имеющее симптом aberrантного уровня активности PCNA. В вариантах осуществления заболевание представляет собой рак.

[0240] В настоящем документе термин «рак» относится ко всем типам рака, новообразований или злокачественных опухолей, обнаруженных у млекопитающих (например, людей), включая лейкоз, карциномы и саркомы. Примеры рака, который можно лечить посредством соединения или способа, предложенного в настоящем документе, включают в себя рак предстательной железы, щитовидной железы, эндокринной системы, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, печени, почки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, рак яичника, саркому, рак желудка, матки, медуллобластому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы. Дополнительные примеры могут включать в себя болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичника, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые заболевания кожи, рак яичка, лимфомы,

рак щитовидной железы, рак пищевода, рак мочеполовых путей, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной части поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному или рак предстательной железы.

[0241] В вариантах осуществления способов, описанных в настоящем документе (включая их варианты осуществления), рак представляет собой рак шейки матки, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак желудка, рак яичника, рак молочной железы, рак легкого, рак матки или протоковую карциному *in situ* (DCIS). В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому. В вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак. В вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой метастатический рак молочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак головного мозга. В вариантах осуществления рак представляет собой глиобластому. В вариантах осуществления рак представляет собой астроцитому. В вариантах осуществления рак представляет собой глиому. В вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой лимфому. В вариантах осуществления рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ). В вариантах осуществления рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В вариантах осуществления рак представляет собой рак кожи. В вариантах осуществления рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах осуществления рак представляет собой Т-лимфотропный лейкоз. В вариантах осуществления рак представляет собой меланому. В вариантах осуществления рак представляет собой злокачественную меланому. В вариантах осуществления рак представляет собой рак легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника. В вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз. В вариантах осуществления рак представляет собой рак почки. В вариантах осуществления рак представляет собой рак предстательной железы, щитовидной железы, эндокринной системы, головного мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, печени, почки, легкого, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, рак яичника, саркому, рак желудка, матки, медуллобластому, колоректальный рак, рак поджелудочной железы.

[0242] Дополнительные примеры рака, который можно лечить с помощью способов (включая все их варианты осуществления) и соединений, описанных в настоящем документе (включая все их варианты осуществления), включают в себя, без ограничений, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому,

нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичника, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсулиному поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые заболевания кожи, рак яичка, лимфомы, рак щитовидной железы, рак пищевода, рак мочеполовых путей, злокачественную гиперкальцемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной части поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, колоректальный рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному или рак предстательной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз, миелому, немелкоклеточный рак легкого, рак толстой кишки, рак центральной нервной системы, меланому, рак яичника, рак почки, рак предстательной железы или рак молочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому. В вариантах осуществления рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В вариантах осуществления рак представляет собой рак центральной нервной системы (ЦНС). В вариантах осуществления рак представляет собой рак симпатической нервной системы (СНС). В вариантах осуществления рак представляет собой рак надпочечников. В вариантах осуществления рак представляет собой рак нейронов в шее, груди, животе или тазу. В вариантах осуществления рак представляет собой эстезионейробластому. В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому стадии 1 (например, локализованную опухоль, ограниченную областью вблизи места происхождения). В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому стадии 2А (например, унилатеральную опухоль с неполной общей резекцией и/или идентифицируемым ипсилатеральным и контралатеральным лимфатическим узлом, негативным по отношению к опухоли). В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому стадии 2В (например, унилатеральную опухоль с полной или неполной общей резекцией; с ипсилатеральным лимфатическим узлом, позитивным по отношению к опухоли; идентифицируемым контралатеральным лимфатическим узлом, негативным по отношению к опухоли). В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому стадии 3 (например, опухоль, инфильтрирующую по срединной линии с вовлечением регионарных лимфатических узлов или без него); или унилатеральную опухоль с вовлечением контралатерального лимфатического узла; или срединную опухоль с вовлечением билатеральных лимфатических узлов). В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому стадии 4 (например, распространение опухоли в дальние лимфатические узлы, костный мозг, кости, печень или другие органы, за исключением того, что определено стадией 4S). В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому стадии 4S (например, возраст < 1 года с локализованной первичной опухолью, как описано выше для стадии 1 или стадии 2, с распространением, ограниченным печенью, кожей или костным мозгом (менее 10 процентов

ядросодержащих клеток костного мозга являются опухолями). В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому стадии L1 (например, локализованный рак без факторов риска при визуализации) в соответствии с системой оценки стадии Международной команды по группам риска нейробластомы (INGR). В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому стадии L2 (например, локализованный рак с факторами риска при визуализации) в соответствии с системой оценки стадии Международной команды по группам риска нейробластомы (INGR). В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому стадии M (например, метастатический рак) в соответствии с системой оценки стадии Международной команды по группам риска нейробластомы (INGR). В вариантах осуществления рак представляет собой нейробластому стадии MS (например, метастатический рак «особый», где MS эквивалентна стадии 4S, как описано выше) в соответствии с системой оценки стадии Международной команды по группам риска нейробластомы (INGR). В вариантах осуществления рак относится к группе стратификации по риску нейробластомы до лечения в соответствии с системой оценки стадии Международной команды по группам риска нейробластомы (INGR) с очень низким уровнем. В вариантах осуществления рак относится к группе стратификации по риску нейробластомы до лечения в соответствии с системой оценки стадии Международной команды по группам риска нейробластомы (INGR) с низким уровнем. В вариантах осуществления рак относится к группе стратификации по риску нейробластомы до лечения в соответствии с системой оценки стадии Международной команды по группам риска нейробластомы (INGR) со средним уровнем. В вариантах осуществления рак относится к группе стратификации по риску нейробластомы до лечения в соответствии с системой оценки стадии Международной команды по группам риска нейробластомы (INGR) с высоким риском.

[0243] Термины «осуществление лечения» и «лечение» относятся к любым признакам успеха в лечении или устранении повреждения, заболевания или патологии или состояния, включая любой объективный или субъективный параметр, такой как ослабление; ремиссия; облегчение симптомов или улучшение переносимости пациентом травмы, патологии или состояния; замедление развития дегенеративных процессов или ухудшения состояния; снижение степени тяжести конечной точки дегенеративных процессов или улучшение физического или психического самочувствия пациента. Лечение или облегчение симптомов может быть основано на объективных или субъективных параметрах; включая результаты медицинского осмотра, нейропсихических обследований и/или психиатрической экспертизы. Термин «осуществление лечения» и его словоформы могут включать в себя предотвращение повреждения, патологии, состояния или заболевания. В аспектах лечение представляет собой профилактику. В аспектах лечение не включает в себя профилактику.

[0244] В настоящем документе термин «осуществление лечения» или «лечение» (и как понимается в данной области) также в широком смысле включает в себя любой подход для получения полезных или требуемых результатов для состояния субъекта,

включая клинические результаты. Благоприятные или требуемые клинические результаты могут включать в себя, без ограничений, ослабление или облегчение одного или более симптомов или состояний, уменьшение распространения заболевания, стабилизацию (т. е. отсутствие ухудшения) состояния заболевания, предотвращение передачи или распространения заболевания, задержку или замедление прогрессирования заболевания, облегчение или временное облегчение болезненного состояния, уменьшение рецидивов заболевания и ремиссию, либо частичную, либо полную и либо обнаруживаемую, либо необнаруживаемую. Иными словами, «лечение» в настоящем документе включает в себя любое излечение, облегчение или предотвращение заболевания. Лечение может предотвратить возникновение заболевания; остановить распространение заболевания; облегчить симптомы заболевания (например, боль в глазах, ореолы вокруг источников света, покраснение глаз, очень высокое внутриглазное давление), полностью или частично удалить первопричину заболевания, сократить продолжительность заболевания или обеспечить комбинацию этих вариантов.

[0245] В настоящем документе «осуществление лечения» и «лечение» включают в себя профилактическое лечение. Способы лечения включают введение субъекту терапевтически эффективного количества активного агента. Этап введения может состоять из одного введения или может включать в себя серии введений. Продолжительность периода лечения зависит от множества факторов, таких как тяжесть состояния, возраст пациента, концентрация активного агента, активность композиций, используемых при лечении, или их комбинации. Также следует принимать во внимание, что эффективная дозировка агента, используемого для лечения или профилактики, может увеличиваться или уменьшаться в ходе курса конкретного лечения или схемы профилактики. Могут возникнуть изменения в дозировке, которые станут очевидны при проведении стандартных диагностических анализов, известных в данной области. В некоторых случаях может потребоваться постоянное введение. Например, композиции вводят субъекту в количестве и в течение периода времени, достаточного для лечения пациента. В вариантах осуществления осуществление лечения или лечение не является профилактическим лечением.

[0246] В настоящем документе «эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для достижения соединением заявленной цели по сравнению с отсутствием соединения (например, для достижения эффекта, для которого его вводят, лечения заболевания, снижения активности фермента, повышения активности фермента, подавления сигнального пути или ослабления одного или более симптомов заболевания или состояния). В этих способах эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, представляет собой количество, эффективное для достижения заявленной цели способа. Примером «эффективного количества» является количество, достаточное для способствования лечению, профилактике или уменьшению симптома или симптомов заболевания, которое также может называться «терапевтически эффективным количеством». «Уменьшение» симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты

этой фразы) означает снижение степени тяжести или частоты симптома (-ов) или устранение симптома (-ов). Точные количества будут зависеть от цели лечения и будут очевидны специалисту в данной области, использующему известные методики (см., например, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); and Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0247] В настоящем документе термин «терапевтически эффективное количество» относится к количеству терапевтического агента, достаточного для облегчения расстройства, как описано выше. Например, для данного параметра терапевтически эффективное количество будет демонстрировать увеличение или уменьшение, равное по меньшей мере 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 40%, 50%, 60%, 75%, 80%, 90% или по меньшей мере 100%. Терапевтическая эффективность также может быть выражена в виде «кратного» увеличения или уменьшения. Например, терапевтически эффективное количество может иметь по меньшей мере 1,2-кратный, 1,5-кратный, 2-кратный, 5-кратный или больший эффект по сравнению с контролем. Для любого соединения, описанного в настоящем документе, терапевтически эффективное количество может быть первоначально определено по анализам клеточной культуры. Целевыми концентрациями будут такие концентрации активного (-ых) соединения (соединений), которые можно достигнуть с помощью описанных в настоящем документе способов, как определено с применением способов, описанных в настоящем документе или известных в данной области техники. Как хорошо известно в данной области техники, терапевтически эффективные количества для применения для людей также можно определить с помощью животных моделей. Например, дозу для людей можно приготовить таким образом, чтобы обеспечить концентрацию, которая, как было установлено, является эффективной для животных.

[0248] В настоящем документе термин «введение» означает пероральное введение, введение в виде суппозитория, наружное применение, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, интраназальное или подкожное введение или имплантацию устройства с медленным высвобождением, например, осмотического мини-насоса, субъекту. Введение осуществляют любым путем, включая парентеральный и трансмукозальный (например, трансбуккальный, сублингвальный, палатальный, нанесение на десны, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает в себя, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, интрадермальное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное. Другие способы доставки включают в себя, без ограничений, применение липосомных составов, внутривенной инфузии, трансдермальных пластырей и т. д. В вариантах осуществления введение не включает в себя введение какого-либо активного агента, отличного от описанного активного агента.

[0249] Под «совместным введением» подразумевают, что описанную в настоящем документе композицию вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одного или более дополнительных терапевтических средств. Соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить пациенту по отдельности или можно вводить совместно. Подразумевается, что совместное введение включает одновременное или последовательное введение соединений по отдельности или в комбинации (более одного соединения). Таким образом, при необходимости препараты также можно комбинировать с другими активными субстанциями (например, для уменьшения метаболической деградации). Композиции настоящего описания можно доставлять трансдермально, посредством наружного применения, или готовить в виде палочек-аппликаторов, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

[0250] Термин «противораковый агент» или «противораковое лекарственное средство» используется в соответствии с простым обычным значением и относится к композиции (например, соединению, лекарственному средству, антагонисту, ингибитору, модулятору), имеющей антинеопластические свойства или способность ингибировать рост или пролиферацию клеток. В вариантах осуществления противораковый агент представляет собой химиотерапевтическое средство. В вариантах осуществления противораковый агент представляет собой агент, одобренный FDA или аналогичным регуляторным органом страны, отличной от США, для лечения рака. Примеры противораковых агентов включают в себя, без ограничений, антиандрогены (например, Casodex, флутамид, MDV3100 или ARN-509), ингибиторы MEK (например, MEK1, MEK2 или MEK1 и MEK2) (например, XL518, CI-1040, PD035901, селуметиниб/AZD6244, GSK1120212/траметиниб, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, мелфалан, мехлорэтамин, урамустин, тиотепа, нитрозомочевины, азотные иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломуситн, семустин, стрептозоцин), триазены (декарбазин), антиметаболиты (например, 5-азатиоприн, лейковорин, капецитабин, флударабин, гемцитабин, пеметрексед, ралтитрексед, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат), аналоги пиримидина (например, фторурацил, флоксурин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин) и т. д.), растительные алкалоиды (например, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин, паклитаксел, доцетаксел и т. д.), ингибиторы топоизомеразы (например, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид (VP16), фосфат этопозид, тенипозид и т. д.), противоопухолевые антибиотики (например, доксорубин, адриамицин, даунорубин, эпирубин, актиномицин, блеомицин, митомицин, митоксантрон, пликамицин и т. д.), соединения на основе платины (например, цисплатин,

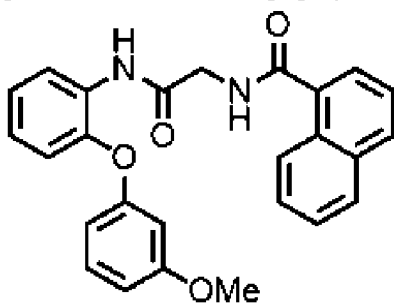
оксалоплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенная мочевины (например, гидроксимочевина), производное метилгидразина (например, прокарбазин), адренкортикальное супрессивное средство (например, митотан, аминоглутетимид), эпиподофиллотоксин (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубин, доксорубин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназа), ингибиторы сигнальной системы митогенактивируемых протеинкиназ (например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002), ингибиторы mTOR, антитела (например, ритуксан), 5-аза-2'-деоксицитидин, доксорубин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec.RTM.), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17-AAG), бортезомиб, трастузумаб, анастрозол; ингибиторы ангиогенеза; антиандроген, антиэстроген; антисмысловые олигонуклеотиды; модуляторы активности гена апоптоза; регуляторы апоптоза; аргининдезаминазу; антагонисты BCR/ABL; производные бета-лактама; ингибитор bFGF; бикалутамид; производные камптотецина; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); аналоги кломифена; цитарабин, дакликсимаб; дексаметазон; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; эксеместан; фадрозол; финастерид; флударабин; фтордауноруницина гидрохлорид; гадолиния тексафин; нитрат галлия; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; летрозол; фактор ингибирования лейкемии; лейкоцитарный интерферон альфа; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; ингибитор MIF; мифепристон; ошибочно спаренную двухцепочечную РНК; моноклональное антитело; экстракт клеточной стенки микобактерии; модуляторы оксида азота; оксалиплатин; паномифен; пентрозол; ингибиторы фосфатазы; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; соединениями платины; преднизон; ингибиторы протеосом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пуриннуклеозидфосфориллазы; ингибиторы фарнезил-протеинтрансферазы ras; ингибиторы ras; ингибитор GAP-ras; рибозимы; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; ингибиторы стромелизина; синтетические гликозаминогликаны; тамоксифена метиодид; ингибиторы теломеразы; тиреотропный гормон; ингибиторы трансляции; ингибиторы тирозинкиназы; антагонисты рецептора урокиназы; стероиды (например, дексаметазон), финастерид, ингибиторы ароматазы, агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), такие как госерелин или лейпролид, адренкортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, диэтилстилбестрол, этинилэстрадиол), антиэстроген (например, тамоксифен), андрогены (например,

тестостерона пропионат, флуоксиместерон), антиандроген (например, флутамид), иммуностимуляторы (например, *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), левамизол, интерлейкин-2, альфа-интерферон и т. д.) моноклональные антитела (например, моноклональные антитела к CD20, HER2, CD52, HLA-DR и VEGF), иммунотоксины (например, конъюгат моноклонального антитела к CD33 и калихеамицина, конъюгат моноклонального антитела к CD22 и экзотоксина синегнойной палочки и т. д.), радиоиммунотерапию (например, моноклональное антитело к CD20, конъюгированное с ^{111}In , ^{90}Y или ^{131}I , и т. д.), триптолид, гомогаррингтонин, дактиномицин, доксорубицин, эпирубицин, топотекан, итраконазол, виндезин, церивастатин, винкристин, дезоксиаденозин, сертралин, питавастатин, иринотекан, клофазимин, 5-нонилокситриптамиин, вемурафениб, дабрафениб, эрлотиниб, gefитиниб, сорафениб, иматиниб, сунитиниб, дазатиниб, пирролобензодиазепины (например, томаимидин), карбоплатин, CC-1065 и аналоги CC-1065, включая amino-CBI, азотистые иприты (такие как хлорамбуцил и мелфалан), доластатин и аналоги доластатина (включая ауристатины, например, монометилауристатин E), антрациклиновые антибиотики (такие как доксорубицин, даунорубицин и т. д.), дуокармицины и аналоги дуокармицина, енедиины (такие как неокарциностатин и калихеамицины), производные лептомицина, майтансиноиды и аналоги майтансиноида (например, мертанзин), метотрексат, митомицин C, таксоиды, алкалоиды барвинка (такие как винбластин и винкристин), эпотилоны (например, эпотилон B), камптотецин и его клинические аналоги топотекан и иринотекан или т. п. В вариантах осуществления противораковый агент не является ингибитором EGFR-TK и не является ингибитором PCNA.

[0251] Термин «химиотерапевтический» или «химиотерапевтический агент» используется в соответствии с его простым обычным значением и относится к химической композиции или соединению, имеющему антинеопластические свойства или способность ингибировать рост или пролиферацию клеток.

[0252] Варианты осуществления

[0253] Вариант осуществления 1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора EGFR-TK и эффективного количества соединения формулы (A) или его фармацевтически приемлемой соли; причем соединение формулы (A) представляет собой:



[0254] Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, в котором ингибитор EGFR-TK представляет собой осимертиниб, gefитиниб, афатиниб, нератиниб,

эрлотиниб, роцилетиниб, олмутиниб, лазертиниб, назартиниб, наквотиниб, мавелертиниб, абивертиниб, олафертиниб, алфлутиниб, амивантамб, тарлокситиниб, мобосертиниб, саволитиниб, капматиниб, цетуксимаб, панитумумаб, лапатиниб, дакомитиниб, нецитумумаб, вандетаниб, икотининиб, канертиниб, аллитиниб, варлитиниб, тезеватиниб, пелитиниб, сапитиниб, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490 или PD153035.

[0255] Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 1, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб.

[0256] Вариант осуществления 4. Способ по варианту осуществления 1, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой гефитиниб.

[0257] Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 1, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой афатиниб.

[0258] Вариант осуществления 6. Способ по варианту осуществления 1, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой нератиниб.

[0259] Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 1, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой эрлотиниб.

[0260] Вариант осуществления 8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[0261] Вариант осуществления 9. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором рак представляет собой колоректальный рак.

[0262] Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором рак представляет собой рак толстой кишки.

[0263] Вариант осуществления 11. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором рак представляет рак поджелудочной железы.

[0264] Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором рак представляет собой рак молочной железы.

[0265] Вариант осуществления 13. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором рак представляет собой рак щитовидной железы.

[0266] Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, в котором рак представляет собой рак головы и шеи.

[0267] Вариант осуществления 15. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, в котором рак имеет мутацию EGFR, мутацию KRAS, мутацию BRAF или комбинацию двух или более из них.

[0268] Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, в котором рак имеет мутацию EGFR, включающую L858R, ex19del, Ex10ins, T790M или комбинацию двух или более из них.

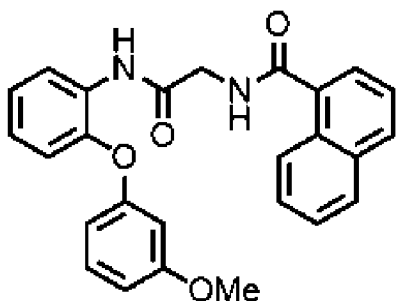
[0269] Вариант осуществления 17. Способ по любому из вариантов осуществления 1-14, в котором рак имеет мутацию KRAS, включающую мутацию G12, мутацию G13 или мутацию Q61, или комбинацию двух или более из них.

[0270] Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления

1-17, включающий введение субъекту эффективного количества первой фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК и фармацевтически приемлемый эксципиент, и эффективного количества второй фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (А) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0271] Вариант осуществления 19. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК, соединение формулы (А) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

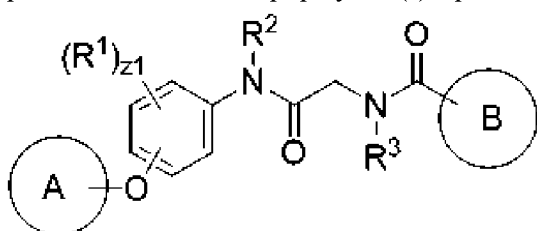
[0272] Вариант осуществления 20. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор EGFR-ТК, соединение формулы (А) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент; причем соединение формулы (А) представляет собой:



[0273] Вариант осуществления 21. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 20, в которой ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, gefитиниб, афатиниб, нератиниб, эрлотиниб, роцилетиниб, олмутиниб, лазертиниб, назартиниб, наковотиниб, мавелертиниб, абивертиниб, олафертиниб, алфлутиниб, амивантамб, тарлокситиниб, мобосертиниб, саволитиниб, капматиниб, цетуксимаб, панитумумаб, лапатиниб, дакомитиниб, нецитумумаб, вандетаниб, икотининиб, канертиниб, аллитиниб, варлитиниб, тезеватиниб, пелитиниб, сапитиниб, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490 или PD153035.

[0274] Вариант осуществления 22. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 21, в которой ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, gefитиниб, афатиниб, эрлотиниб или нератиниб.

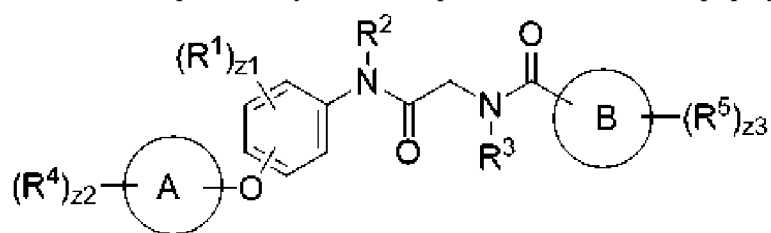
[0275] Вариант осуществления 23. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора EGFR-ТК и эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли; причем соединение формулы (I) представляет собой:



(I);

где: кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил; кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный хинолинил или замещенный или незамещенный изохинолинил; R^1 независимо представляет собой галоген, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила; R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^3 независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^A_3$, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^7 и R^8 , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; $z1$ независимо представляет собой целое число от 0 до 4; $m1$ и $v1$ независимо представляют собой 1 или 2; $n1$ независимо представляет собой целое число от 0 до 4; а X^1 , X^2 , X^3 и X^A независимо представляют собой $-Cl$, $-Br$, $-I$ или $-F$.

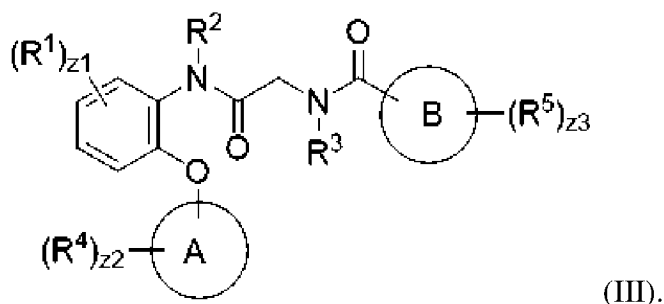
[0276] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль; причем соединение формулы (II) представляет собой:



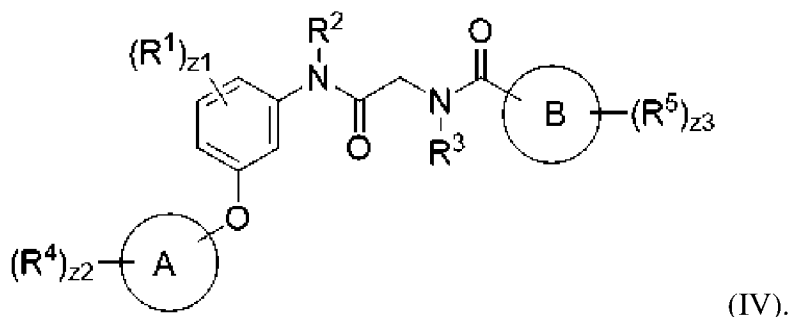
где: R^4 независимо представляет собой галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{14}$, $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $-NR^{11}OR^{13}$, $-OCX^4_3$, $-OCHX^4_2$, $-OCH_2X^4$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^4 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила; R^5 независимо представляет собой галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C=(O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX^5_3$, $-OCHX^5_2$, $-OCH_2X^5$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^5 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила; R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^B_3$, $-CHX^B_2$, $-CH_2X^B$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{11} и R^{12} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^C_3$, $-CHX^C_2$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{15} и R^{16} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; $z2$ независимо представляет собой целое число от 0 до 5; $z3$ независимо представляет собой целое число от 0 до 7; $m4$, $m5$, $v4$ и $v5$ независимо равны 1 или 2; $n4$ и $n5$ независимо представляют собой целые числа от 0 до 4; а X^4 , X^5 , X^B и X^C независимо представляют собой $-Cl$, $-Br$, $-I$ или $-F$.

[0277] Вариант осуществления 25. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III) или его

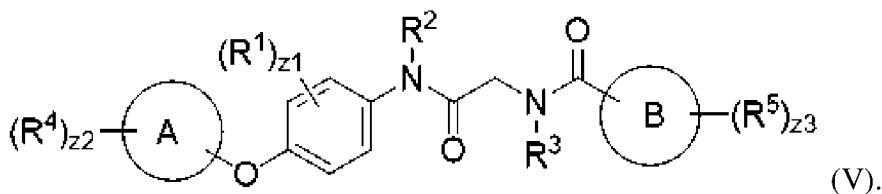
фармацевтически приемлемую соль; причем соединение формулы (III) представляет собой:



[0278] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль; причем соединение формулы (IV) представляет собой:



[0279] Вариант осуществления 27. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль; причем соединение формулы (V) представляет собой:



[0280] Вариант осуществления 28. Способ по любому из вариантов осуществления 23-27, в котором R¹ независимо представляет собой галоген, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CN, -OH, -NH₂, -COOH, -CONH₂, -NO₂, -SH, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, замещенный или незамещенный C₁-C₈ алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₈ циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C₆-C₁₀ арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[0281] Вариант осуществления 29. Способ по варианту осуществления 28, в котором R¹ независимо представляет собой галоген, -OH, -NH₂, -SH, замещенный или незамещенный C₁-C₄ алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C₃-C₆ циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

[0282] Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 29, в котором R^1 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, незамещенный C_1 - C_4 алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

[0283] Вариант осуществления 31. Способ по варианту осуществления 30, в котором R^1 независимо представляет собой галоген, $-OH$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, незамещенный метил или незамещенный метокси.

[0284] Вариант осуществления 32. Способ по любому из вариантов осуществления 23-31, в котором $z1$ равно 1.

[0285] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 23-31, в котором $z1$ равно 0.

[0286] Вариант осуществления 34. Способ по любому из вариантов осуществления 23-33, в котором R^4 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный C_1 - C_8 алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6 - C_{10} арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[0287] Вариант осуществления 35. Способ по варианту осуществления 34, в котором R^4 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, замещенный или незамещенный C_1 - C_4 алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

[0288] Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 35, в котором R^4 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, незамещенный C_1 - C_4 алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

[0289] Вариант осуществления 37. Способ по варианту осуществления 36, в котором R^4 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, незамещенный метил или незамещенный метокси.

[0290] Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 37, в котором R^4 независимо представляет собой $-OR^{14}$.

[0291] Вариант осуществления 39. Способ по любому из вариантов осуществления 24-38, в котором R^{14} представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил.

[0292] Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 39, в котором R^{14} представляет собой водород или незамещенный алкил.

[0293] Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 40, в котором R^{14} представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_5 алкил.

[0294] Вариант осуществления 42. Способ по варианту осуществления 41, в котором R^{14} представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3 алкил.

[0295] Вариант осуществления 43. Способ по варианту осуществления 42, в котором R^{14} представляет собой водород или незамещенный метил.

[0296] Вариант осуществления 44. Способ по варианту осуществления 43, в котором R^{14} представляет собой незамещенный метил.

[0297] Вариант осуществления 45. Способ по любому из вариантов осуществления 24-44, в котором z_2 равно 1.

[0298] Вариант осуществления 46. Способ по любому из вариантов осуществления 24-44, в котором z_2 равно 0.

[0299] Вариант осуществления 47. Способ по любому из вариантов осуществления 24-46, в котором R^5 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-CN$, $-OH$, $-NH_2$, $-COOH$, $-CONH_2$, $-NO_2$, $-SH$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный C_1-C_8 алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10} арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

[0300] Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 47, в котором R^5 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, замещенный или незамещенный C_1-C_4 алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

[0301] Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 48, в котором R^5 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, незамещенный C_1-C_4 алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

[0302] Вариант осуществления 50. Способ по варианту осуществления 49, в котором R^5 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, незамещенный метил или незамещенный метокси.

[0303] Вариант осуществления 51. Способ по любому из вариантов осуществления 24-50, в котором z_3 равно 1.

[0304] Вариант осуществления 52. Способ по любому из вариантов осуществления 24-50, в котором z_3 равно 0.

[0305] Вариант осуществления 53. Способ по любому из вариантов осуществления 23-52, в котором R^2 представляет собой водород, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

[0306] Вариант осуществления 54. Способ по варианту осуществления 53, в котором R^2 представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил.

[0307] Вариант осуществления 55. Способ по варианту осуществления 54, в котором R^2 представляет собой водород.

[0308] Вариант осуществления 56. Способ по любому из вариантов осуществления 23-55, в котором R^3 представляет собой водород, $-CX^3$, $-CHX^3$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-C(O)H$, $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6 алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

[0309] Вариант осуществления 57. Способ по варианту осуществления 56, в котором R^3 представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил.

[0310] Вариант осуществления 58. Способ по варианту осуществления 57, в котором R^3 представляет собой водород.

[0311] Вариант осуществления 59. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

[0312] Вариант осуществления 60. Способ по варианту осуществления 59, в котором кольцо А представляет собой фенил.

[0313] Вариант осуществления 61. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

[0314] Вариант осуществления 62. Способ по варианту осуществления 61, в котором кольцо А представляет собой 5-6-членный гетероарил.

[0315] Вариант осуществления 63. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный тиенил.

[0316] Вариант осуществления 64. Способ по варианту осуществления 24, в котором кольцо А представляет собой тиенил.

[0317] Вариант осуществления 65. Способ по варианту осуществления 64, в котором кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный 2-тиенил.

[0318] Вариант осуществления 66. Способ по варианту осуществления 65, в котором кольцо А представляет собой 2-тиенил.

[0319] Вариант осуществления 67. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный 3-тиенил.

[0320] Вариант осуществления 68. Способ по варианту осуществления 67, в котором кольцо А представляет собой 3-тиенил.

[0321] Вариант осуществления 69. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный пиридил.

[0322] Вариант осуществления 70. Способ по варианту осуществления 69, в

котором кольцо А представляет собой пиридил.

[0323] Вариант осуществления 71. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный 2-пиридил.

[0324] Вариант осуществления 72. Способ по варианту осуществления 71, в котором кольцо А представляет собой 2-пиридил.

[0325] Вариант осуществления 73. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный 3-пиридил.

[0326] Вариант осуществления 74. Способ по варианту осуществления 73, в котором кольцо А представляет собой 3-пиридил.

[0327] Вариант осуществления 75. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный 4-пиридил.

[0328] Вариант осуществления 76. Способ по варианту осуществления 75, в котором кольцо А представляет собой 4-пиридил.

[0329] Вариант осуществления 77. Способ по любому из вариантов осуществления 23-76, в котором кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный нафтил.

[0330] Вариант осуществления 78. Способ по варианту осуществления 77, в котором кольцо В представляет собой нафтил.

[0331] Вариант осуществления 79. Способ по варианту осуществления 78, в котором кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный 1-нафтил.

[0332] Вариант осуществления 80. Способ по варианту осуществления 79, в котором кольцо В представляет собой 1-нафтил.

[0333] Вариант осуществления 81. Способ по любому из вариантов осуществления 23-76, в котором кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный 2-нафтил.

[0334] Вариант осуществления 82. Способ по варианту осуществления 81, в котором кольцо В представляет собой 2-нафтил.

[0335] Вариант осуществления 83. Способ по любому из вариантов осуществления 23-76, в котором кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный хинолинил.

[0336] Вариант осуществления 84. Способ по варианту осуществления 83, в котором кольцо В представляет собой хинолинил.

[0337] Вариант осуществления 85. Способ по любому из вариантов осуществления 23-76, в котором кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный изохинолинил.

[0338] Вариант осуществления 86. Способ по варианту осуществления 85, в котором кольцо В представляет собой изохинолинил.

[0339] Вариант осуществления 87. Способ по любому из вариантов осуществления 23-76, в котором кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный 1-

ИЗОХИНОЛИНИЛ.

[0340] Вариант осуществления 88. Способ по варианту осуществления 87, в котором кольцо В представляет собой 1-изохинолинил.

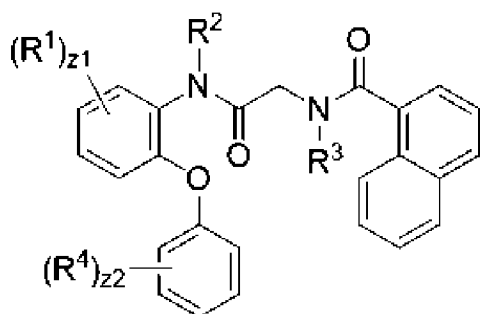
[0341] Вариант осуществления 89. Способ по любому из вариантов осуществления 23-76, в котором кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный 3-изохинолинил.

[0342] Вариант осуществления 90. Способ по варианту осуществления 89, в котором кольцо В представляет собой 3-изохинолинил.

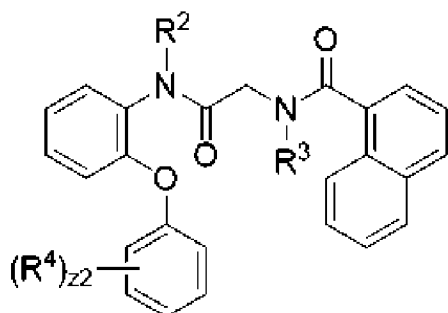
[0343] Вариант осуществления 91. Способ по любому из вариантов осуществления 23-76, в котором кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный 4-изохинолинил.

[0344] Вариант осуществления 92. Способ по варианту осуществления 90, в котором кольцо В представляет собой 4-изохинолинил.

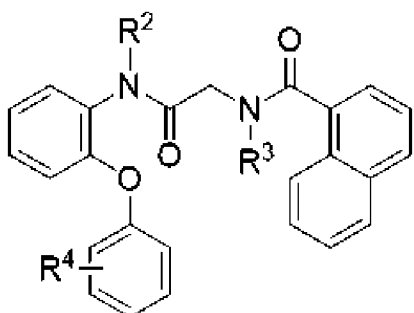
[0345] Вариант осуществления 93. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором соединение имеет формулу:



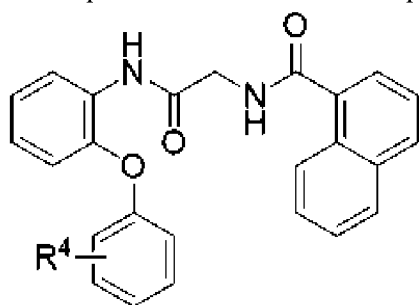
[0346] Вариант осуществления 94. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором соединение имеет формулу:



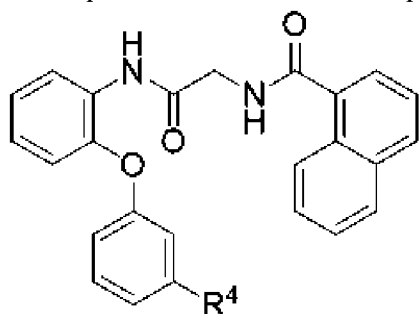
[0347] Вариант осуществления 95. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором соединение имеет формулу:



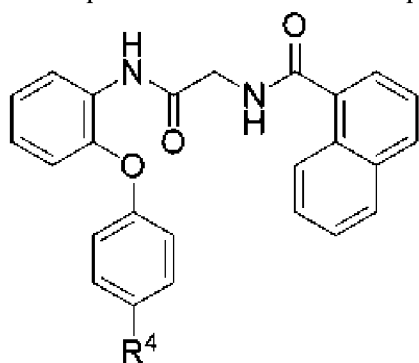
[0348] Вариант осуществления 96. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором соединение имеет формулу:



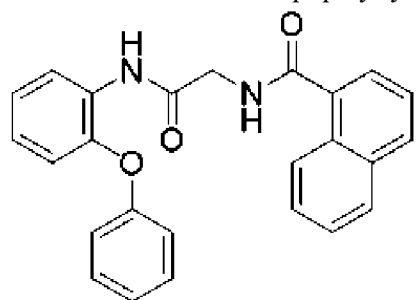
[0349] Вариант осуществления 97. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором соединение имеет формулу:



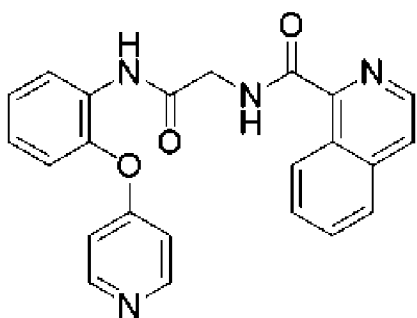
[0350] Вариант осуществления 98. Способ по любому из вариантов осуществления 23-58, в котором соединение имеет формулу:



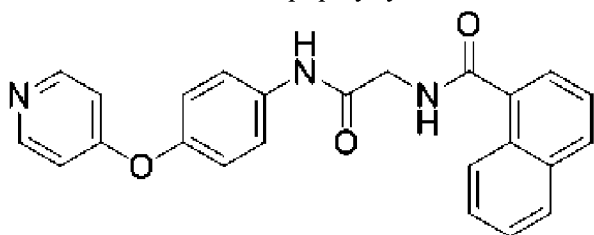
[0351] Вариант осуществления 99. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение имеет формулу:



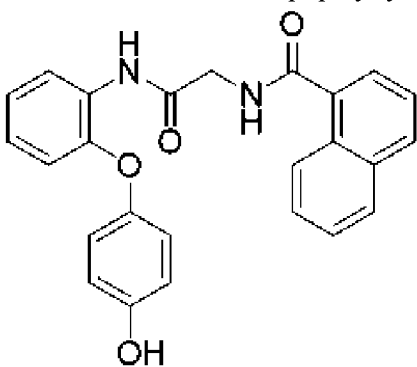
[0352] Вариант осуществления 100. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение имеет формулу:



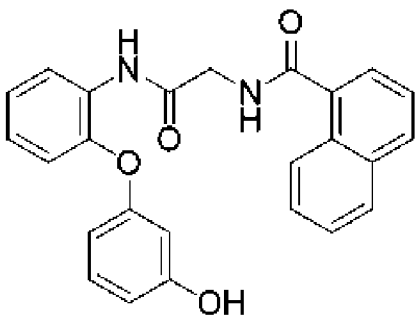
[0353] Вариант осуществления 101. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение имеет формулу:



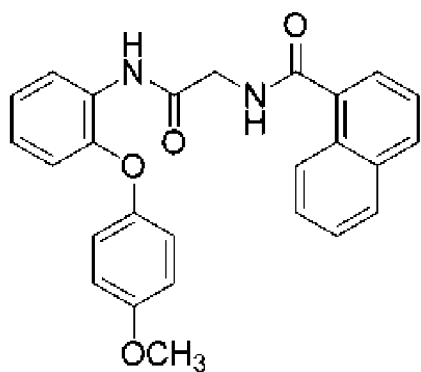
[0354] Вариант осуществления 102. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение имеет формулу:



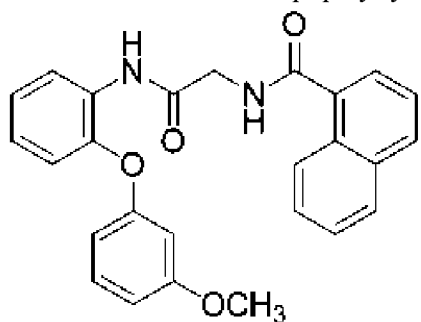
[0355] Вариант осуществления 103. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение имеет формулу:



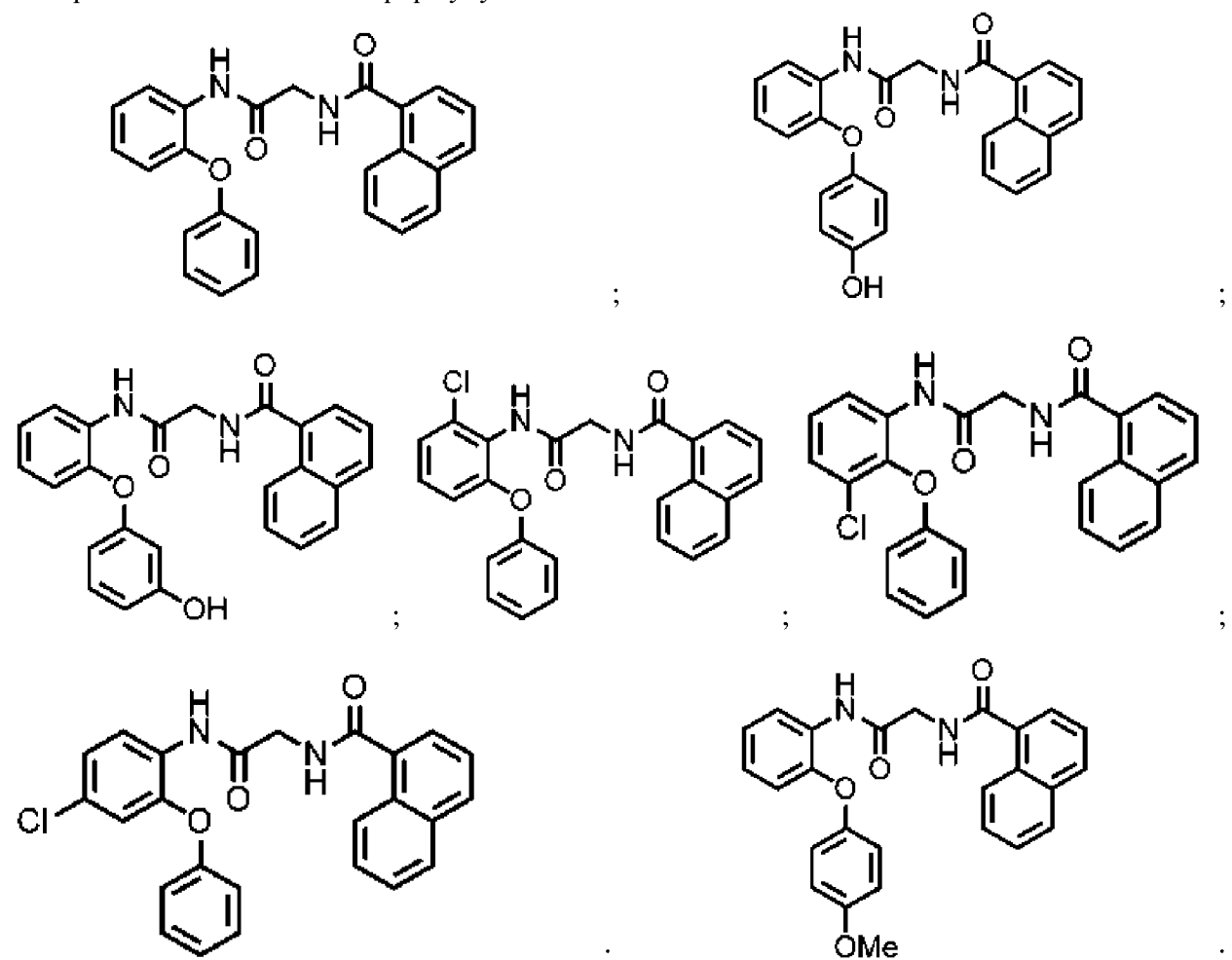
[0356] Вариант осуществления 104. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение имеет формулу:

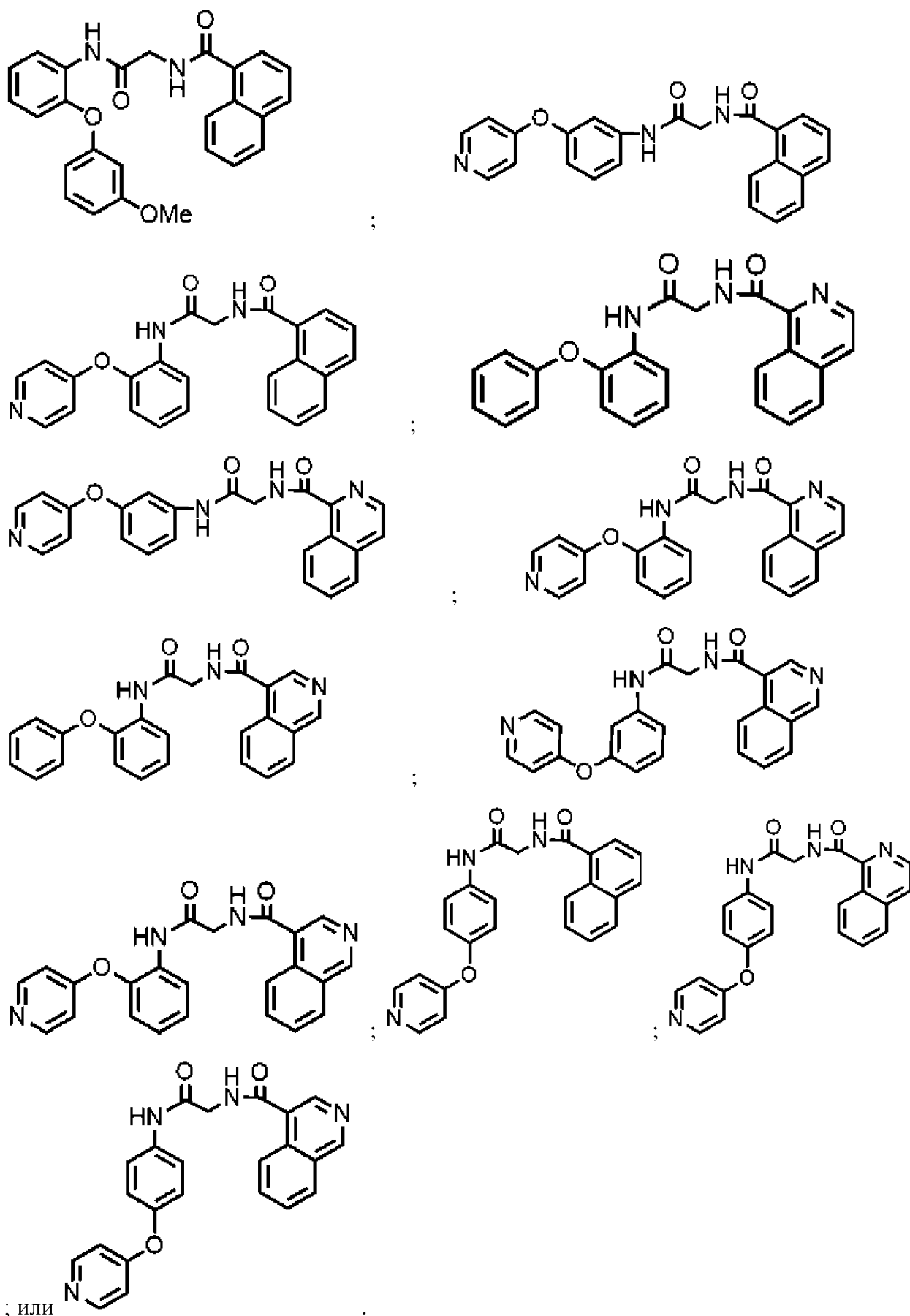


[0357] Вариант осуществления 105. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение имеет формулу:



[0358] Вариант осуществления 106. Способ по варианту осуществления 23, в котором соединение имеет формулу:





[0359] Вариант осуществления 107. Способ по любому из вариантов осуществления 23-106, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб,

гефитиниб, афатиниб, нератиниб, эрлотиниб, роцилетиниб, олмутиниб, лазертиниб, назартиниб, наквотиниб, мавелертиниб, абивертиниб, олафертиниб, алфлутиниб, амивантамб, тарлокситиниб, мобосертиниб, саволитиниб, капматиниб, цетуксимаб, панитумумаб, лапатиниб, дакомитиниб, нецитумумаб, вандетаниб, икотининиб, канертиниб, аллитиниб, варлитиниб, тезеватиниб, пелитиниб, сапитиниб, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490 или PD153035.

[0360] Вариант осуществления 108. Способ по любому из вариантов осуществления 23-106, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб.

[0361] Вариант осуществления 109. Способ по любому из вариантов осуществления 23-106, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой гефитиниб.

[0362] Вариант осуществления 110. Способ по любому из вариантов осуществления 23-106, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой афатиниб.

[0363] Вариант осуществления 111. Способ по любому из вариантов осуществления 23-106, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой нератиниб.

[0364] Вариант осуществления 112. Способ по любому из вариантов осуществления 23-106, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой эрлотиниб.

[0365] Вариант осуществления 113. Способ по любому из вариантов осуществления 23-112, причем рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

[0366] Вариант осуществления 114. Способ по любому из вариантов осуществления 23-112, причем рак представляет собой колоректальный рак.

[0367] Вариант осуществления 115. Способ по любому из вариантов осуществления 23-112, причем рак представляет собой рак толстой кишки.

[0368] Вариант осуществления 116. Способ по любому из вариантов осуществления 23-112, причем рак представляет рак поджелудочной железы.

[0369] Вариант осуществления 117. Способ по любому из вариантов осуществления 23-112, причем рак представляет собой рак молочной железы.

[0370] Вариант осуществления 118. Способ по любому из вариантов осуществления 23-112, причем рак представляет собой рак щитовидной железы.

[0371] Вариант осуществления 119. Способ по любому из вариантов осуществления 23-112, причем рак представляет собой рак головы и шеи.

[0372] Вариант осуществления 120. Способ по любому из вариантов осуществления 23-119, причем рак имеет мутацию EGFR, мутацию KRAS, мутацию BRAF или их комбинацию.

[0373] Вариант осуществления 121. Способ по любому из вариантов осуществления 23-119, причем рак имеет мутацию EGFR, включающую в себя L858R, ex19del, Ex10ins, T790M или комбинацию двух или более из них.

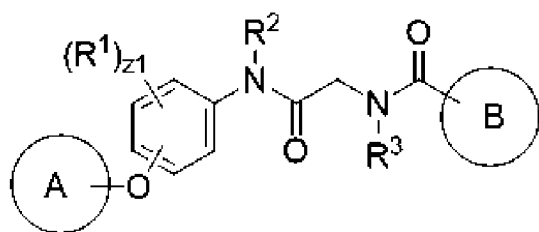
[0374] Вариант осуществления 122. Способ по любому из вариантов осуществления 23-119, причем рак имеет мутацию KRAS, включающую в себя мутацию G12, мутацию G13, мутацию Q61 или комбинацию двух или более из них.

[0375] Вариант осуществления 123. Способ по любому из вариантов

осуществления 23-122, в котором ингибитор EGFR-ТК и соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту по отдельности.

[0376] Вариант осуществления 124. Способ по любому из вариантов осуществления 23-122, в котором ингибитор EGFR-ТК и соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят пациенту в одной фармацевтической композиции.

[0377] Вариант осуществления 125. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор EGFR-ТК, соединение формулы (А) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент; причем соединение формулы (I) представляет собой:



(I);

где: кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил; кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный хиолинил или замещенный или незамещенный изохиолинил; R^1 независимо представляет собой галоген, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила; R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^3 независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^A_3$, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный

циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^7 и R^8 , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; $z1$ независимо представляет собой целое число от 0 до 4; $m1$ и $v1$ независимо представляют собой 1 или 2; $n1$ независимо представляет собой целое число от 0 до 4; a X^1 , X^2 , X^3 и X^A независимо представляют собой -Cl, -Br, -I или -F.

[0378] Вариант осуществления 126. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 125, в которой ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, gefитиниб, афатиниб, нератиниб, эрлотиниб, роцилетиниб, олмутиниб, лазертиниб, назартиниб, наkvотиниб, мавелертиниб, абивертиниб, олафертиниб, алфлутиниб, амивантамб, тарлокситиниб, мобосертиниб, саволитиниб, капматиниб, цетуксимаб, панитумумаб, лапатиниб, дакомитиниб, нецитумумаб, вандетаниб, икотининиб или EAI045.

[0379] Вариант осуществления 127. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 126, в которой ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, gefитиниб, афатиниб, эрлотиниб или нератиниб.

Примеры

[0380] EGFR локализован в клеточной мембране и ядре. Локализованный в клеточной мембране EGFR инициирует передачу сигналов через различные сигнальные пути; в настоящем документе показаны сигнальные пути PI3K/AKT и Ras-Raf-Mek-Erk. Несколько функций были связаны с локализованным в ядре EGFR. Он может действовать как транскрипционный фактор, он может фосфорилировать PCNA, что важно для стабилизации PCNA на хроматине, и он может взаимодействовать с ДНК-ФК, которая важна для негомологичного соединения концов (NHEJ) и связана с радиорезистентностью и химиорезистентностью. AOH1996 ингибирует функции PCNA, включая репликацию и гомологичную рекомбинацию (HR), посредством прямого взаимодействия. TKI EGFR связываются с АТФ-связывающим карманом EGFR для блокирования функций EGFR. Важным следствием этой комбинации лекарственных средств является то, что устойчивость к TKI EGFR будет предупреждена в результате смешанных эффектов на ингибирование PCNA посредством двух разных механизмов и посредством супрессии обоих основных путей репарации двухцепочечных разрывов ДНК (DSB) (NHEJ посредством TKI EGFR и HR посредством AOH1996).

[0381] Пример 1

[0382] Способы получения соединений, описанных в настоящем документе, включая AOH1996, приведены в патенте США № 10,550,070 и патенте США № 10,913,706.

[0383] Пример 2

[0384] Исследования дозозависимого ответа проводили посредством посева 10 000 клеток на лунку 96-луночного планшета для культуры ткани. Для каждого

экспериментального условия заседали лунки в трех повторностях. Высеянные клетки обрабатывали 2-кратными последовательными разведениями либо одного лекарственного средства, либо лекарственными средствами в комбинации. Образцы инкубировали в течение 72 часов. В конце инкубации количество клеток в каждой лунке определяли посредством анализа с сульфородамино В (SRB). Вкратце, клетки фиксировали в 5%-й трихлоруксусной кислоте в течение 2 ч при 4 °С. После фиксации планшеты 4 раза промывали водой и сушили под тепловой лампой. Затем высеянные клетки окрашивали 0,057%-м сульфородамино В в 1%-й уксусной кислоте в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем клетки 4 раза промывали 1%-й уксусной кислотой и сушили под тепловой лампой. После высыхания окрашенные клетки ресуспендировали в 10 мМ небуферизованного Tris-основания. Для количественного определения каждой экспериментальной точки дозировки использовали многопланшетное считывающее устройство, настроенное на считывание сигнала, излучаемого на 510 нМ. Результаты обрабатывали посредством вычитания фона и нормализации образцов по сигналу от необработанных клеток. Кривые однократной дозы лекарственного средства и кривую комбинации лекарственных средств выравнивали таким образом, чтобы отдельные дозы лекарственного средства отражали количество каждого лекарственного средства в комбинации.

[0385] Кривая роста. Две тысячи HCC827 высевали в трех повторностях для каждого экспериментального условия и обрабатывали DMSO, 500 нМ АОН1996, 4 нМ осимертиниба или 500 нМ АОН1996 в комбинации с 4 нМ осимертиниба. Клетки фиксировали и определяли количественно посредством анализа с SRB, как описано выше. Для каждого условия дозировки образцы определяли количественно через 24, 48, 72 и 96 часов.

[0386] Выделение хроматина. Два миллиона клеток HCC827 высевали на 6-см чашки Петри. Высеянные клетки обрабатывали DMSO, 500 нМ АОН1996, 4 нМ осимертиниба и 500 нМ АОН1996 в комбинации с 4 нМ осимертиниба. Через 24 часа клетки подвергали трипсинизации и обрабатывали с использованием набора для фракционирования субклеточных белков (Thermo Scientific, № по каталогу 78840), следуя протоколу производителя. Количественно определяли концентрацию белка в связанной с хроматином фракции, а затем разделяли посредством электрофореза на полиакриламидном геле. Белок переносили на нитроцеллюлозную мембрану и окрашивали Понсо S для обнаружения на блоте общего белка. Блот промывали для удаления красителя, а затем блокировали и гибридизовали с антителом, конъюгированным с флуоресцентным красителем IR-800 и специфическим для обнаружения PCNA. Обнаружение и визуализацию проводили с использованием системы гель-визуализации Azure c600.

[0387] Описанные выше эксперименты повторяли с использованием только АОН1996; каждого по отдельности - гефитиниба, афатиниба, нератиниба, эрлотиниба и осимертиниба; а также комбинации АОН1996 с каждым - гефитинибом, афатинибом,

нератинибом, эрлотинибом и осимертинибом. Результаты представлены на ФИГ. 1-6.

[0388] Пример 3

[0389] АОН1996 представляет собой новый низкомолекулярный ингибитор PCNA, который предпочтительно нацелен на раковые клетки, а не на нормальные клетки, посредством встраивания в карман на PCNA, который является конформационным в раковых клетках. Связывающий карман расположен вблизи междоменной связывающей петли (IDCL) PCNA, которая является основным сайтом стыковки для многих партнеров PCNA по связыванию. В результате связывания АОН1996 репликация ДНК, HR и транслезионный синтез (TLS) ингибируются, что приводит к апоптозу и остановке клеточного цикла. Кроме того, АОН1996 увеличивает TRC, что приводит к потере PCNA из хроматина и увеличению DSB. *In vivo* АОН1996 является вводимым перорально и эффективно убивает и супрессирует опухоли, при этом не имея заметного побочного эффекта в дозе, более чем в 6 раз превышающей эффективную дозу.

[0390] Осимертиниб (Osi) представляет собой ингибитор тирозинкиназы (TKI) EGFR третьего поколения, который используют для эффективного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с опухолями, содержащими активирующие мутации EGFR. Комбинирование АОН1996 с Osi приводит к улучшенному уничтожению клеточных линий НМРЛ с EGFR дикого типа и мутантным EGFR (**ФИГ. 8А-8D**). АОН1996 в комбинации с Osi усиливает дестабилизацию PCNA на хроматине, возможно, в результате ингибирования Osi опосредованного EGFR фосфорилирования Y211 и ингибирующих функций АОН1996 на PCNA (**ФИГ. 6А-6В**). При иммунофлуоресцентной визуализации клеток, обработанных Osi и АОН1996, обнаруживают четкие различия в локализации EGFR и PCNA в клетках, обработанных лекарственным средством (**ФИГ. 9**). Клетки, помещенные в бессывороточную среду, обрабатывали в течение 30 минут DMSO, АОН1996, Osi или АОН1996 и Osi с последующей 15-минутной стимуляцией EGF. Обработка DMSO приводила к нормальной локализации PCNA и EGFR в клетках, которые находились на ранней, средней и поздней S-фазе. PCNA в клетках на ранней и средней S-фазе в значительной степени локализовался на границе ядер, тогда как в клетках на поздней S-фазе PCNA локализовался в небольших отдельных очагах и более крупных хлопьевидных очагах в ядре. EGFR в клетках, обработанных DMSO+EGF, в значительной степени переместился в ядро. В клетках, обработанных АОН1996, EGFR локализовался на клеточной мембране. Ядерные очаги PCNA отсутствовали, и PCNA выявлялся снаружи ядра. Клетки, обработанные Osi (не показано) или АОН1996 и Osi, имели меньший сигнал EGFR, и присутствующий EGFR имел нарушенную локализацию. PCNA локализовался в ядре в очагах, которые часто были организованы в островки в обработанных АОН1996 и Osi клетках, в структуры, которые были менее выявляемыми в клетках, обработанных только Osi.

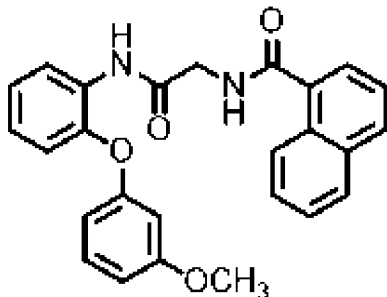
[0391] Комбинирование АОН1996 с Osi также было более эффективным при уничтожении клеточных линий НМРЛ с активирующими мутациями EGFR, которые приобрели устойчивость к Osi (**ФИГ. 5В, 5D**). В исследованиях, в которых изучали

приобретение резистентности к Osi, выявляли многие геномные изменения, которые способствуют устойчивости. Эти изменения присутствуют в некоторых клеточных линиях на панели клеточной линии NCI60. Ингибирующие рост эффекты АОН1996 на панели NCI60 измеряли посредством сервисов, предлагаемых в программе экспериментального лечения NCI. Изменения, придающие резистентность к Osi, не придают резистентность к АОН1996 (**ФИГ. 5E**). Примечательно, что клеточные линии с мутацией BRAF V600E и активирующей мутацией KRAS часто проявляют большую чувствительность к АОН1996. В дополнительных экспериментах было обнаружено, что две клеточные линии с индуцируемым доксициклином мутантным KRAS были более чувствительны к АОН1996, если экспрессировался мутантный KRAS, по сравнению с тем, когда экспрессию прекращали посредством удаления доксициклина из клеток (**ФИГ. 5F**).

[0392] Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в настоящем документе, приведены лишь в иллюстративных целях и что в их свете специалистам в данной области станут очевидны различные модификации или изменения, и они должны быть включены в сущность и объем настоящей заявки и в объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в настоящем документе, полностью включены в данный документ посредством ссылки во всех отношениях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора EGFR-ТК и эффективного количества соединения формулы (А) или его фармацевтически приемлемой соли; причем соединение формулы (А) представляет собой:



2. Способ по п. 1, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, gefитиниб, афатиниб, нератиниб, эрлотиниб, роцилетиниб, олмутиниб, лазертиниб, назартиниб, наквотиниб, мавелертиниб, абивертиниб, олафертиниб, алфлутиниб, амивантамб, тарлокситиниб, мобосертиниб, саволитиниб, капматиниб, цетуксимаб, панитумумаб, лапатиниб, дакомитиниб, нецитумумаб, вандетаниб, икотининиб, канертиниб, аллитиниб, варлитиниб, тезеватиниб, пелитиниб, сапитиниб, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490 или PD153035.

3. Способ по п. 1, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, gefитиниб, афатиниб, нератиниб или эрлотиниб.

4. Способ по п. 1, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, а рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

5. Способ по п. 1, причем рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак щитовидной железы или рак головы и шеи.

6. Способ по п. 1, причем рак представляет собой лейкоз, рак легкого, рак головного мозга, нейробластому, меланому, рак яичника, рак почки или рак предстательной железы.

7. Способ по п. 1, причем рак имеет мутацию EGFR.

8. Способ по п. 7, причем мутация EGFR включает в себя L858R, ex19del, Ex10ins, T790M или комбинацию двух или более из них.

9. Способ по п. 1, причем рак имеет мутацию KRAS.

10. Способ по п. 9, причем мутация KRAS включает в себя мутацию G12, мутацию G13 или мутацию Q61 либо комбинацию двух или более из них.

11. Способ по п. 1, причем рак имеет мутацию BRAF.

12. Способ по п. 11, причем мутация BRAF представляет собой мутацию V600E.

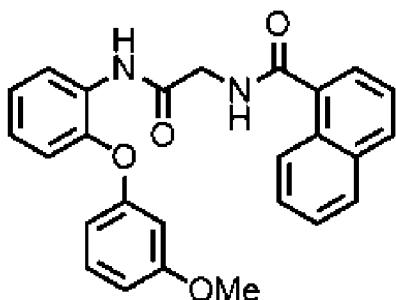
13. Способ по п. 1, причем рак представляет собой рак, резистентный к EGFR-ТК.

14. Способ по п. 1, включающий введение субъекту: (i) эффективного количества первой фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК и

фармацевтически приемлемый эксципиент, и (ii) эффективного количества второй фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

15. Способ по п. 1, включающий введение субъекту эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей ингибитор EGFR-ТК, соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

16. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор EGFR-ТК, соединение формулы (A) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент; причем соединение формулы (A) представляет собой:

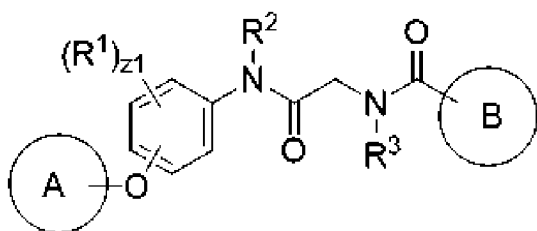


17. Фармацевтическая композиция по п. 16, в которой ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, gefитиниб, афатиниб, нератиниб, эрлотиниб, роцилетиниб, олмутиниб, лазертиниб, назартиниб, наквотиниб, мавелертиниб, абивертиниб, олафертиниб, алфлутиниб, амивантамб, тарлокситиниб, мобосертиниб, саволитиниб, капматиниб, цетуксимаб, панитумумаб, лапатиниб, дакомитиниб, нецитумумаб, вандетаниб, икотининиб, канертиниб, аллитиниб, варлитиниб, тезеватиниб, пелитиниб, сапитиниб, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490 или PD153035.

18. Фармацевтическая композиция по п. 16, в которой ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, gefитиниб, афатиниб, эрлотиниб или нератиниб.

19. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту эффективного количества ингибитора EGFR-ТК и эффективного количества ингибитора ядерного антигена пролиферирующих клеток.

20. Способ по п. 19, в котором ингибитор ядерного антигена пролиферирующих клеток представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль; причем соединение формулы (I) представляет собой:



(I);

где

кольцо А представляет собой замещенный или незамещенный фенил или

замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил;

кольцо В представляет собой замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный хинолинил или замещенный или незамещенный изохинолинил;

R^1 независимо представляет собой галоген, $-CX^1_3$, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, $-CN$, $-SO_{n1}R^{10}$, $-SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $-N(O)_{m1}$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^9$, $-C(O)-OR^9$, $-C(O)NR^7R^8$, $-OR^{10}$, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, $-NR^7OR^9$, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^2 независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^2_3$, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^3 независимо представляет собой водород, галоген, $-CX^3_3$, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^7 , R^8 , R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^A_3$, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^7 и R^8 , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

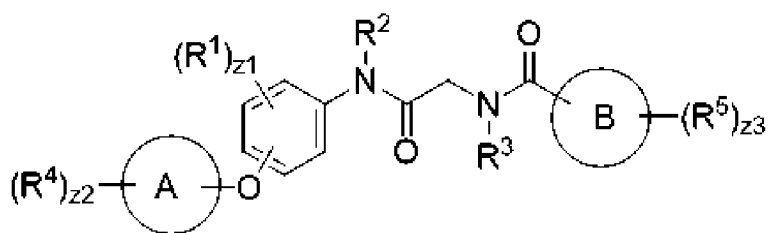
$z1$ независимо представляет собой целое число от 0 до 4;

$m1$ и $v1$ независимо представляют собой 1 или 2;

$n1$ независимо представляет собой целое число от 0 до 4; а

X^1 , X^2 , X^3 и X^A независимо представляют собой $-Cl$, $-Br$, $-I$ или $-F$.

21. Способ по п. 20, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемую соль; причем соединение формулы (II) представляет собой:



(II);

где

R^4 независимо представляет собой галоген, $-CX^4_3$, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $-CN$, $-SO_{n4}R^{14}$, $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $-N(O)_{m4}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)-OR^{13}$, $-C(O)NR^{11}R^{12}$, $-OR^{14}$, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $-NR^{11}OR^{13}$, $-OCX^4_3$, $-OCHX^4_2$, $-OCH_2X^4$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^4 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^5 независимо представляет собой галоген, $-CX^5_3$, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, $-CN$, $-SO_{n5}R^{18}$, $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$, $-N(O)_{m5}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{17}$, $-C(O)-OR^{17}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-OR^{18}$, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C=(O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $-NR^{15}OR^{17}$, $-OCX^5_3$, $-OCHX^5_2$, $-OCH_2X^5$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^5 могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^B_3$, $-CHX^B_2$, $-CH_2X^B$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{11} и R^{12} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{15} , R^{16} , R^{17} и R^{18} независимо представляют собой водород, галоген, $-CX^C_3$, $-CHX^C_2$, $-CH_2X^C$, $-CN$, $-COOH$, $-CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{15} и R^{16} , связанные с одним и тем же атомом азота, могут необязательно быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z_2 независимо представляет собой целое число от 0 до 5;

z_3 независимо представляет собой целое число от 0 до 7;

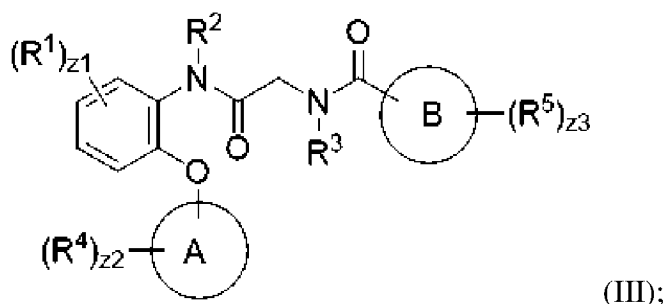
m_4 , m_5 , v_4 и v_5 независимо равны 1 или 2;

n_4 и n_5 независимо представляют собой целые числа от 0 до 4; а

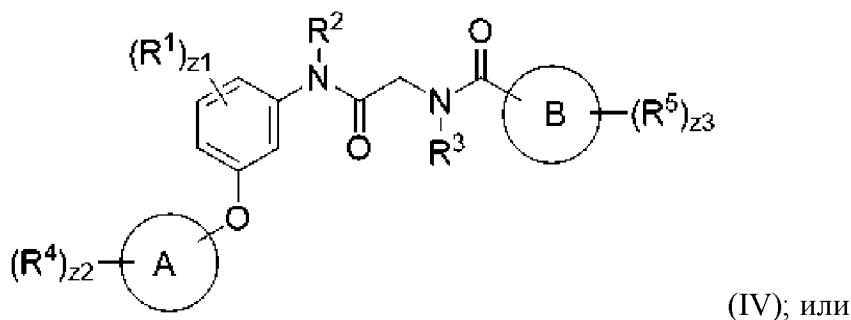
X^4 , X^5 , X^B и X^C независимо представляют собой -Cl, -Br, -I или -F.

22. Способ по п. 20, в котором соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль; соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемую соль; соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемую соль;

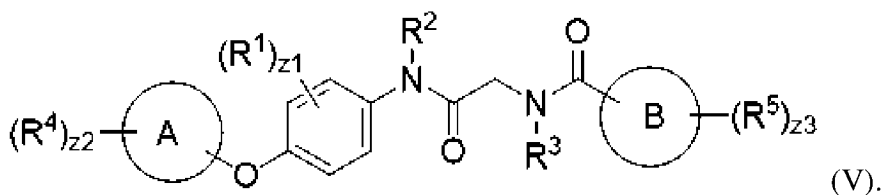
причем соединение формулы (III) представляет собой:



причем соединение формулы (IV) представляет собой:



причем соединение формулы (V) представляет собой:



23. Способ по любому из пп. 20-22, в котором R^1 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, незамещенный C_1 - C_4 алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

24. Способ по любому из пп. 20-23, в котором R^4 независимо представляет собой OR^{14} , галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-NH_2$, $-SH$, незамещенный C_1 - C_4 алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил; в котором R^{14} представляет собой водород или незамещенный C_1 - C_5 алкил.

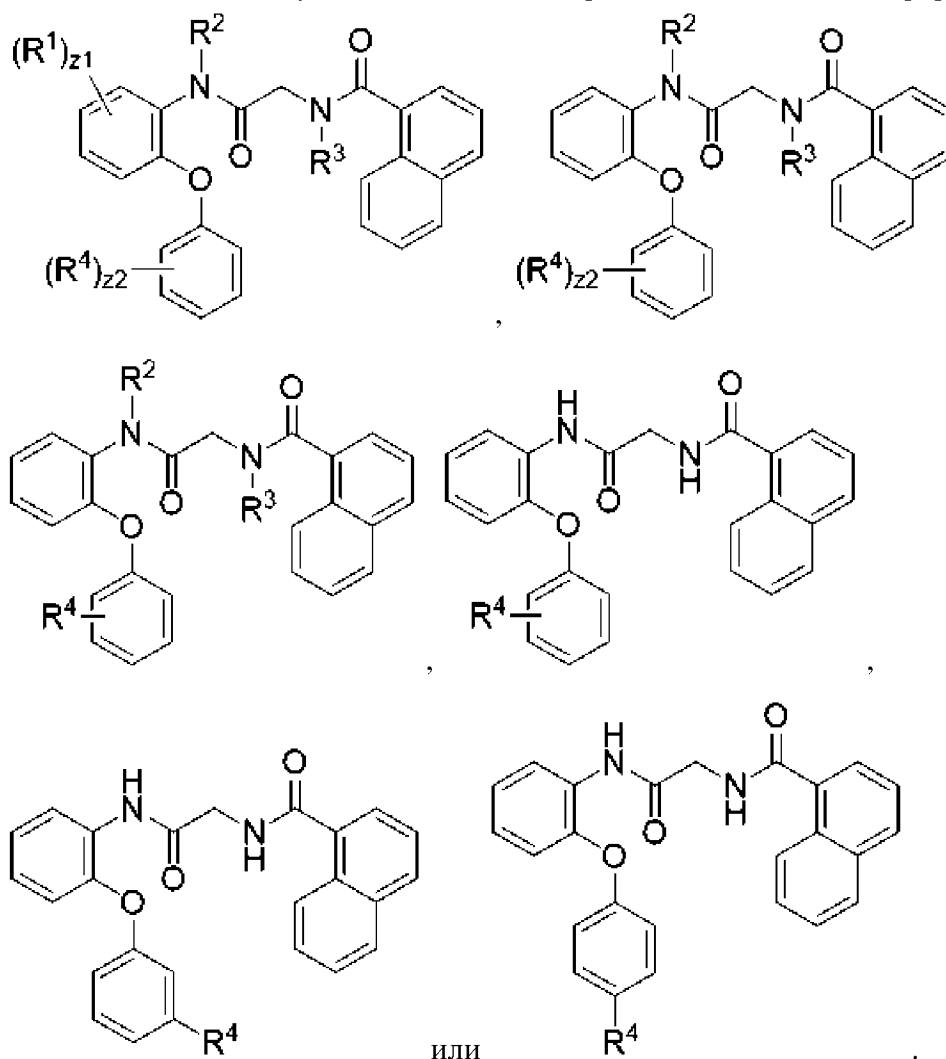
25. Способ по любому из пп. 20-24, в котором R^5 независимо представляет собой галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2F$, $-OH$, $-NH_2$, $-SH$, незамещенный C_1 - C_4 алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

26. Способ по любому из пп. 20-25, в котором R^2 представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил.

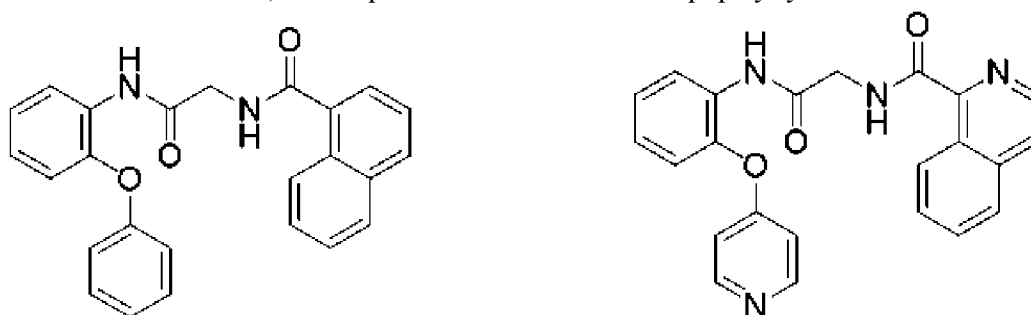
27. Способ по любому из пп. 20-26, в котором R^3 представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил.

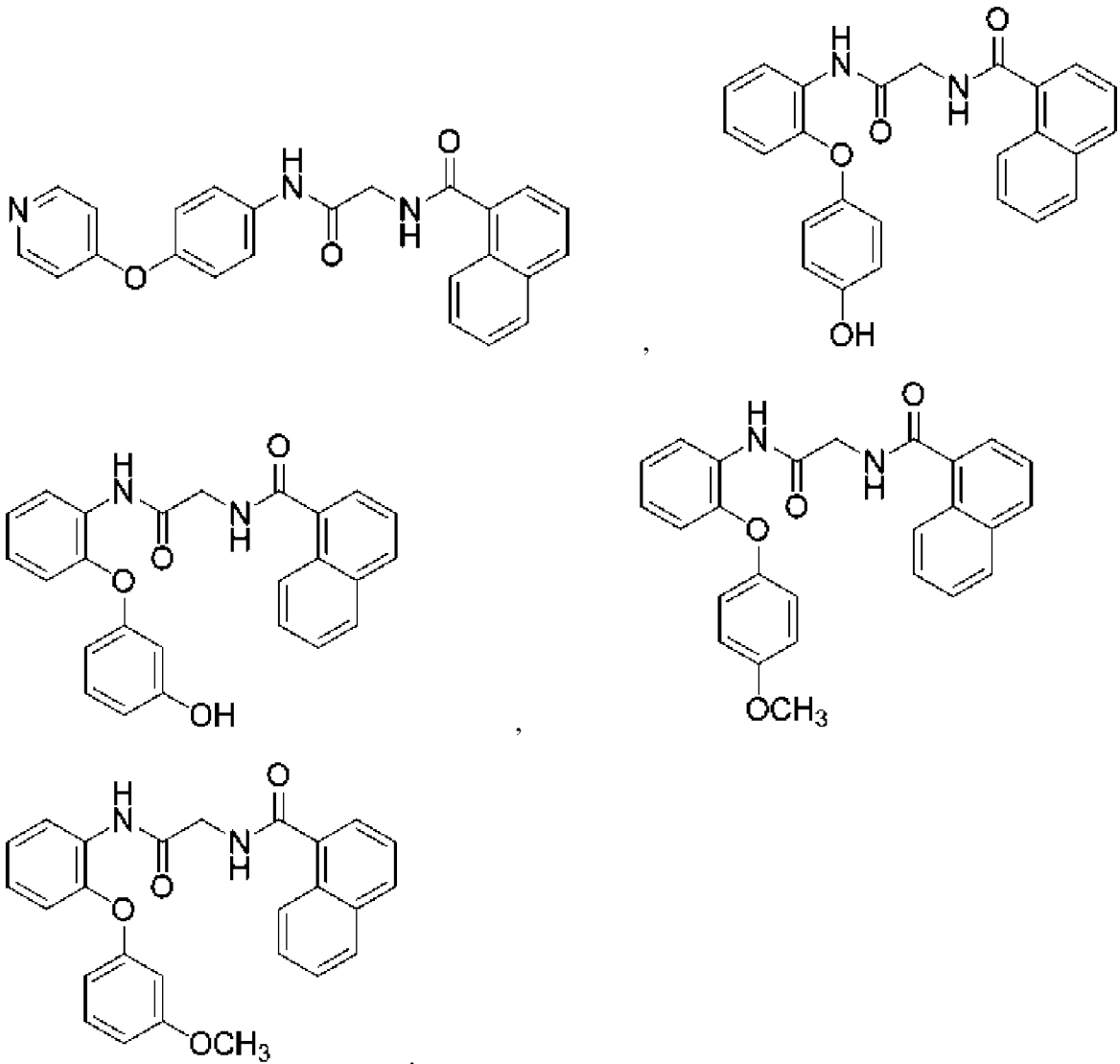
28. Способ по любому из пп. 20-27, в котором кольцо А представляет собой фенил, тиенил или пиридил, а кольцо В представляет собой нафтил, хинолинил или изохинолинил.

29. Способ по любому из пп. 20-27, в котором соединение имеет формулу:



30. Способ по п. 20, в котором соединение имеет формулу:





или

31. Способ по любому из пп. 19-30, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, гефитиниб, афатиниб, нератиниб, эрлотиниб, роцилетиниб, олмутиниб, лазертиниб, назартиниб, наквотиниб, мавелертиниб, абивертиниб, олафертиниб, алфлутиниб, амивантамб, тарлокситиниб, мобосертиниб, саволитиниб, капматиниб, цетуксимаб, панитумумаб, лапатиниб, дакомитиниб, нецитумумаб, вандетаниб, икотининиб, канертиниб, аллитиниб, варлитиниб, тезеватиниб, пелитиниб, сапитиниб, EAI045, TAK-285, AG-1478, AEE788, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490 или PD153035.

32. Способ по п. 31, в котором ингибитор EGFR-ТК представляет собой осимертиниб, гефитиниб, афатиниб, нератиниб или эрлотиниб.

33. Способ по любому из пп. 19-32, причем рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого, колоректальный рак, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, рак щитовидной железы или рак головы и шеи.

34. Способ по любому из пп. 19-32, причем рак представляет собой лейкоз, рак легкого, рак головного мозга, нейробластому, меланому, рак яичника, рак почки или рак предстательной железы.

35. Способ по любому из пп. 19-34, причем рак имеет мутацию EGFR, включающую в себя L858R, ex19del, Ex10ins, T790M или комбинацию двух или более из них.

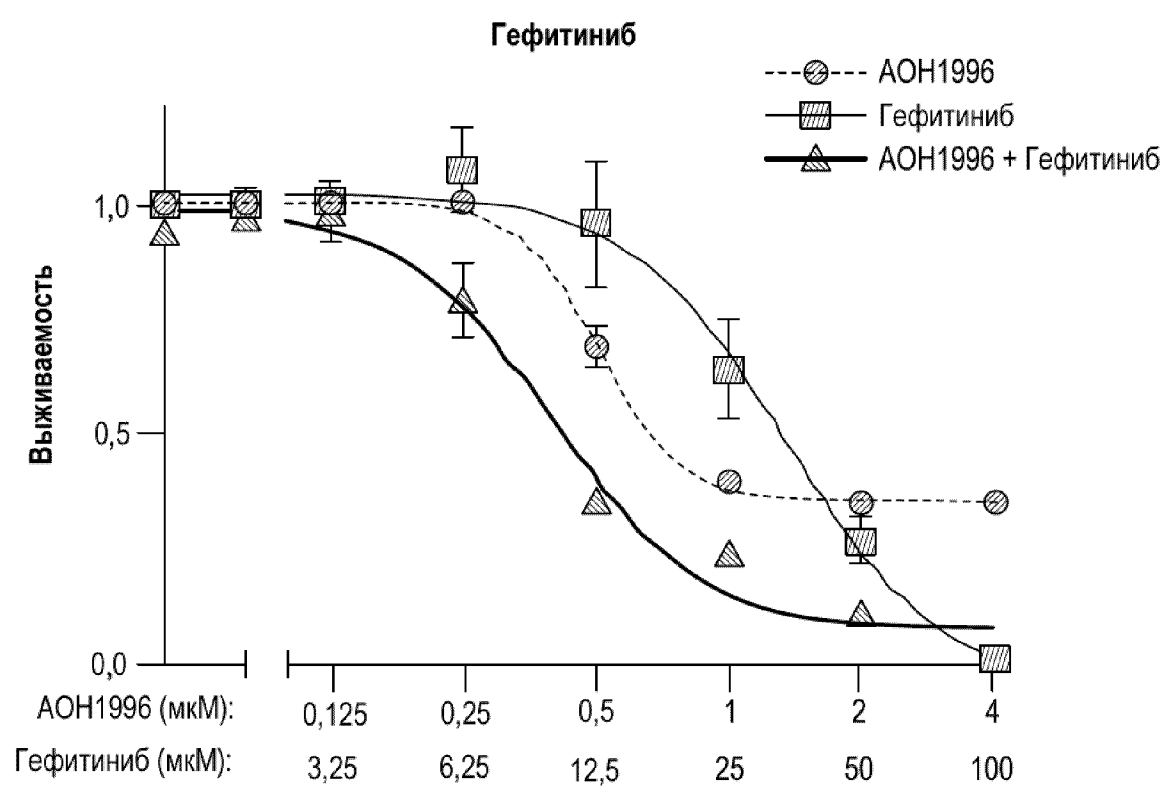
36. Способ по любому из пп. 19-35, причем рак имеет мутацию KRAS, включающую в себя мутацию G12, мутацию G13, мутацию Q61 или комбинацию двух или более из них.

37. Способ по любому из пп. 19-36, причем рак имеет мутацию BRAF, включающую в себя мутацию V600E.

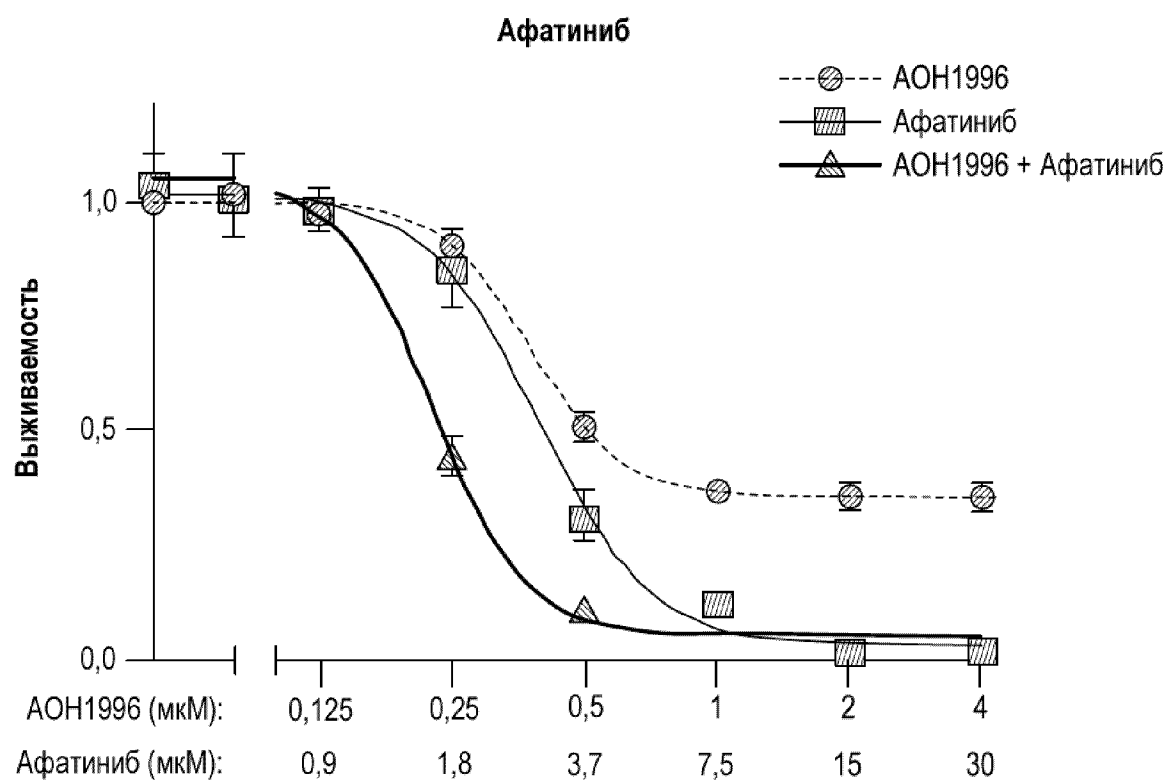
38. Способ по любому из пп. 19-34, причем рак имеет мутацию EGFR, мутацию KRAS, мутацию BRAF или комбинацию двух или более из них.

По доверенности

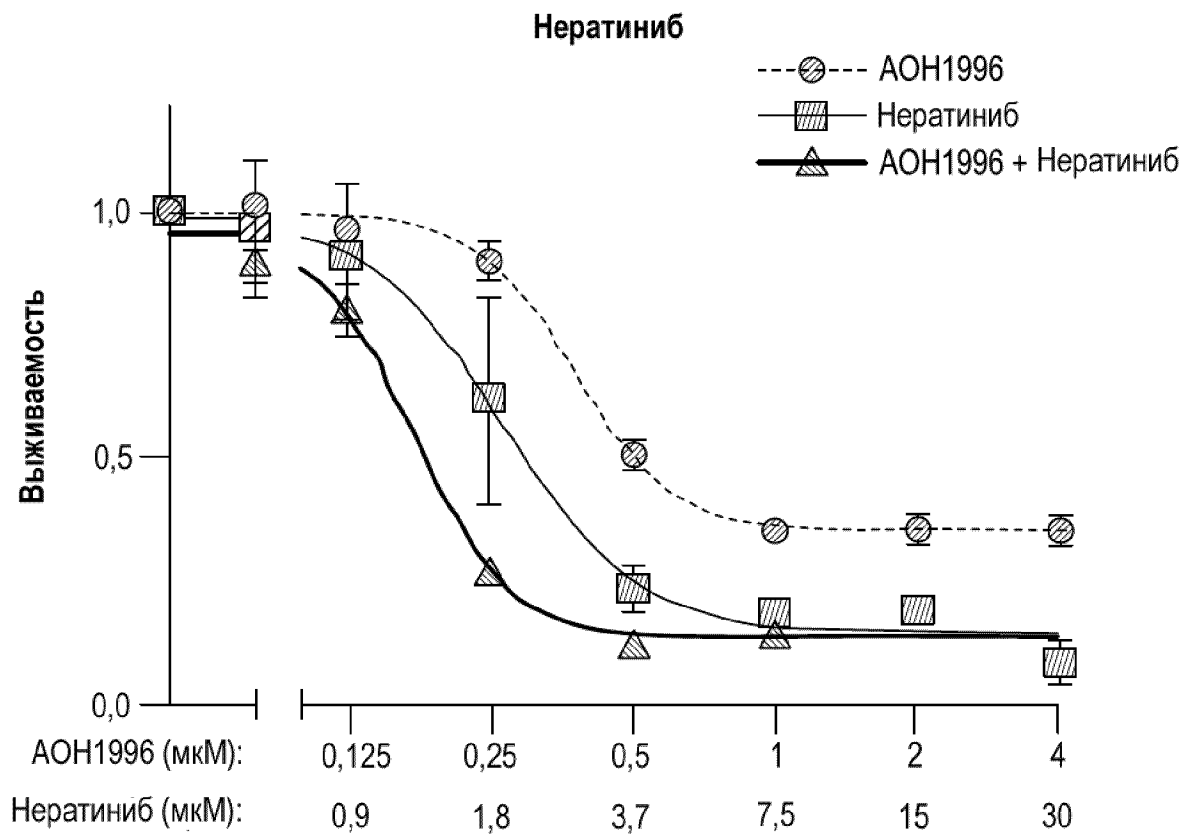
ФИГ. 1А



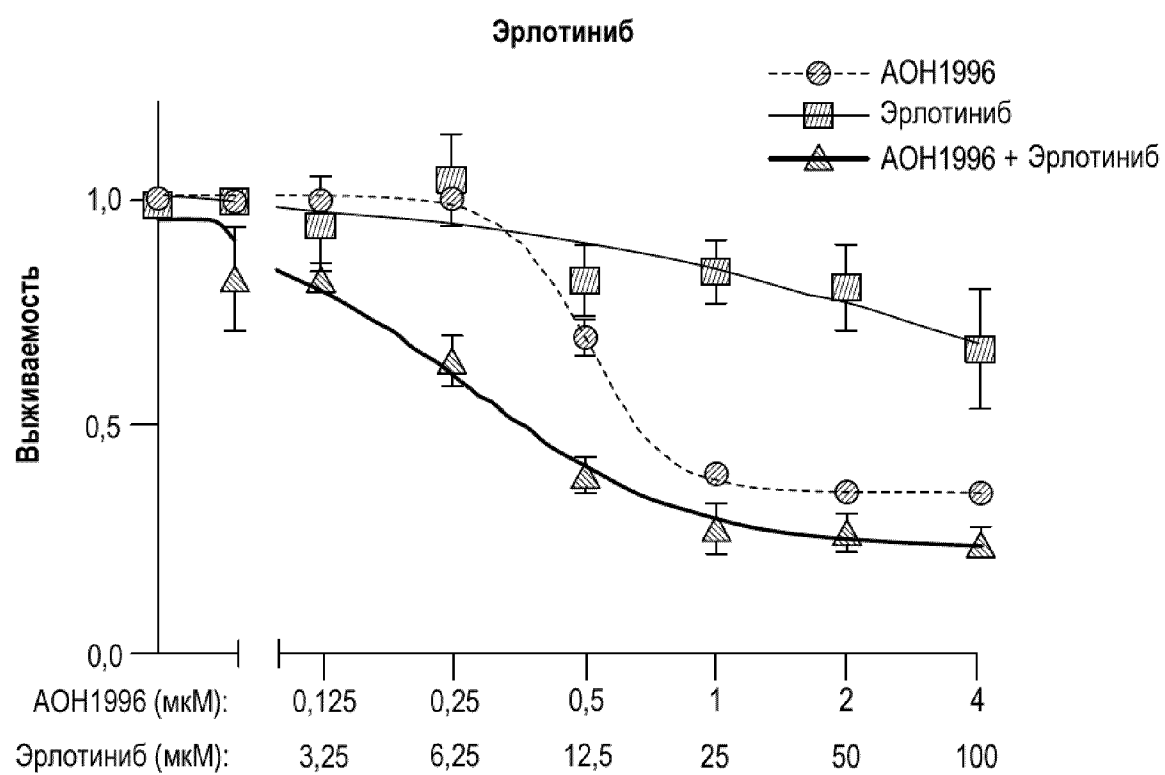
ФИГ. 1В



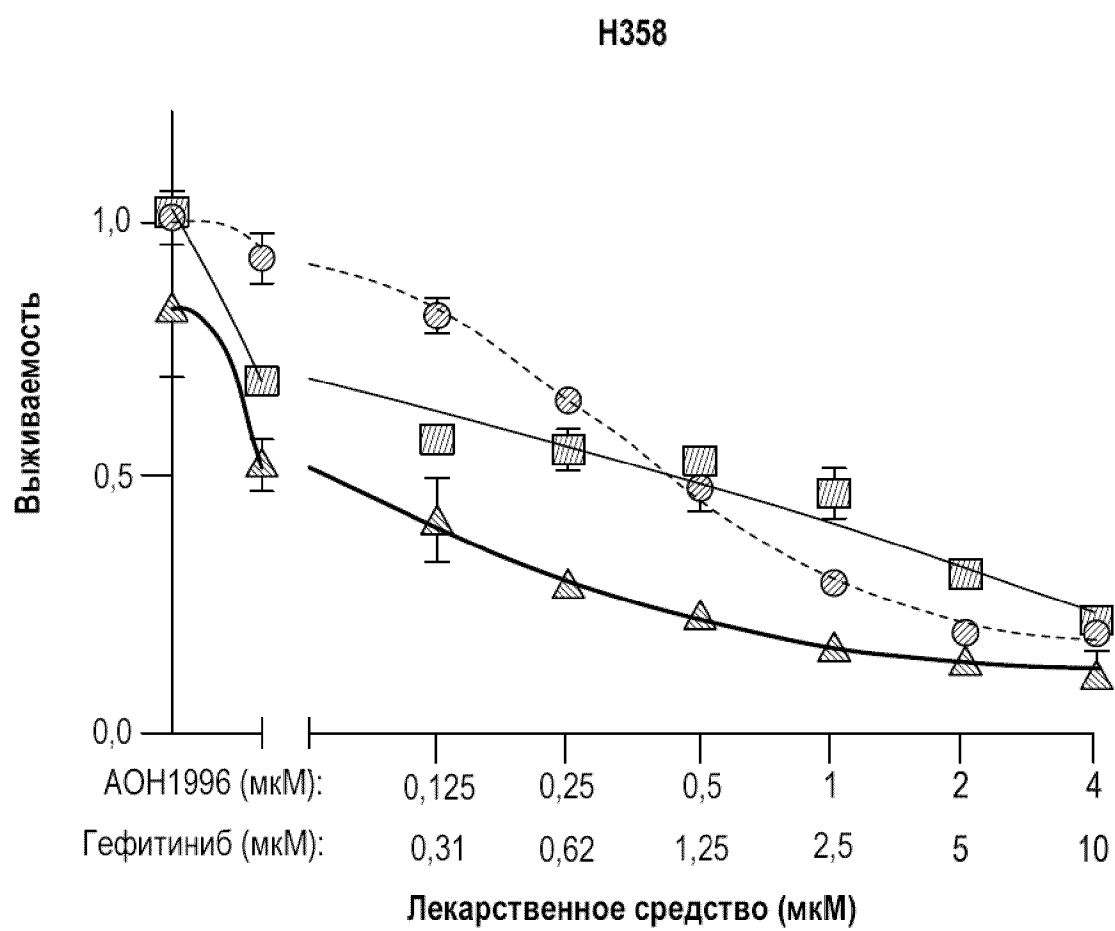
ФИГ. 1С



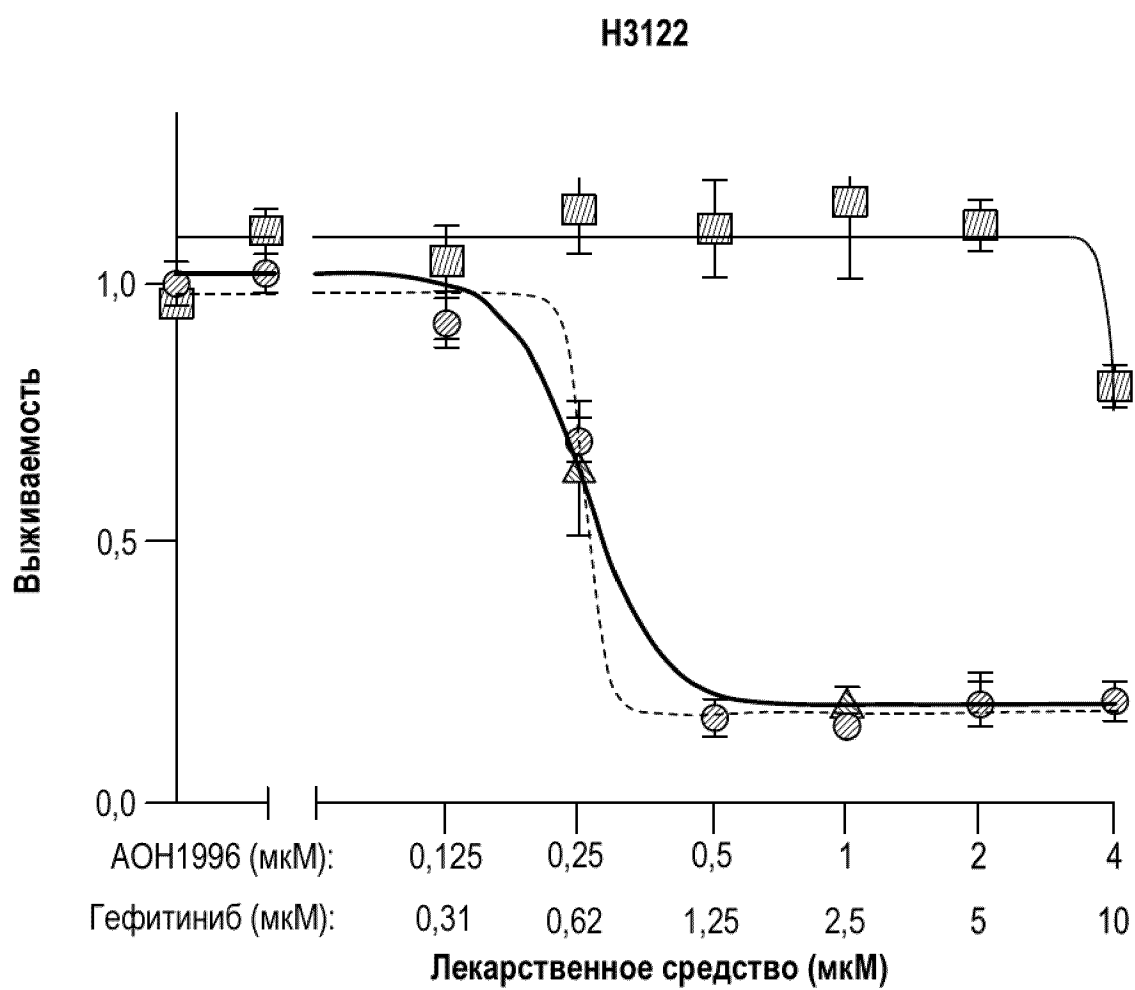
ФИГ. 1D



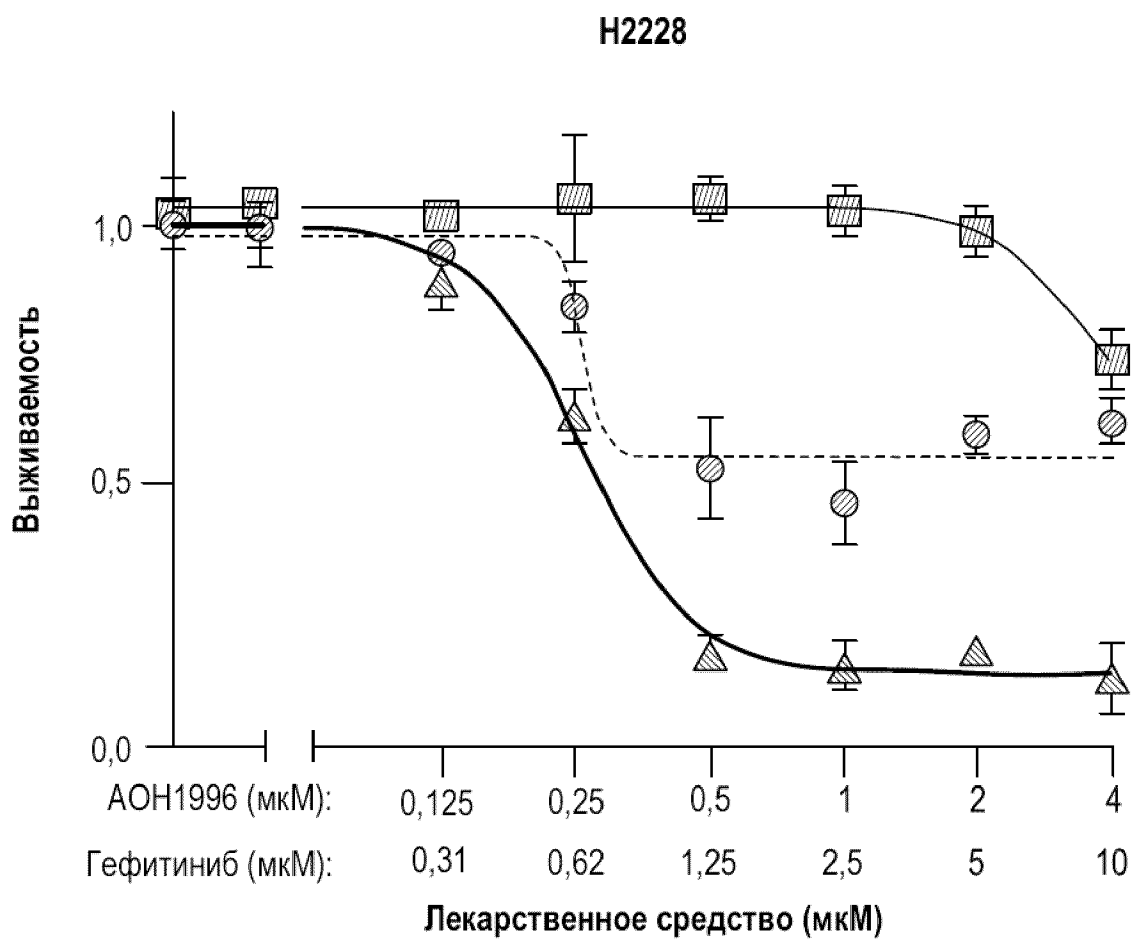
ФИГ. 2А



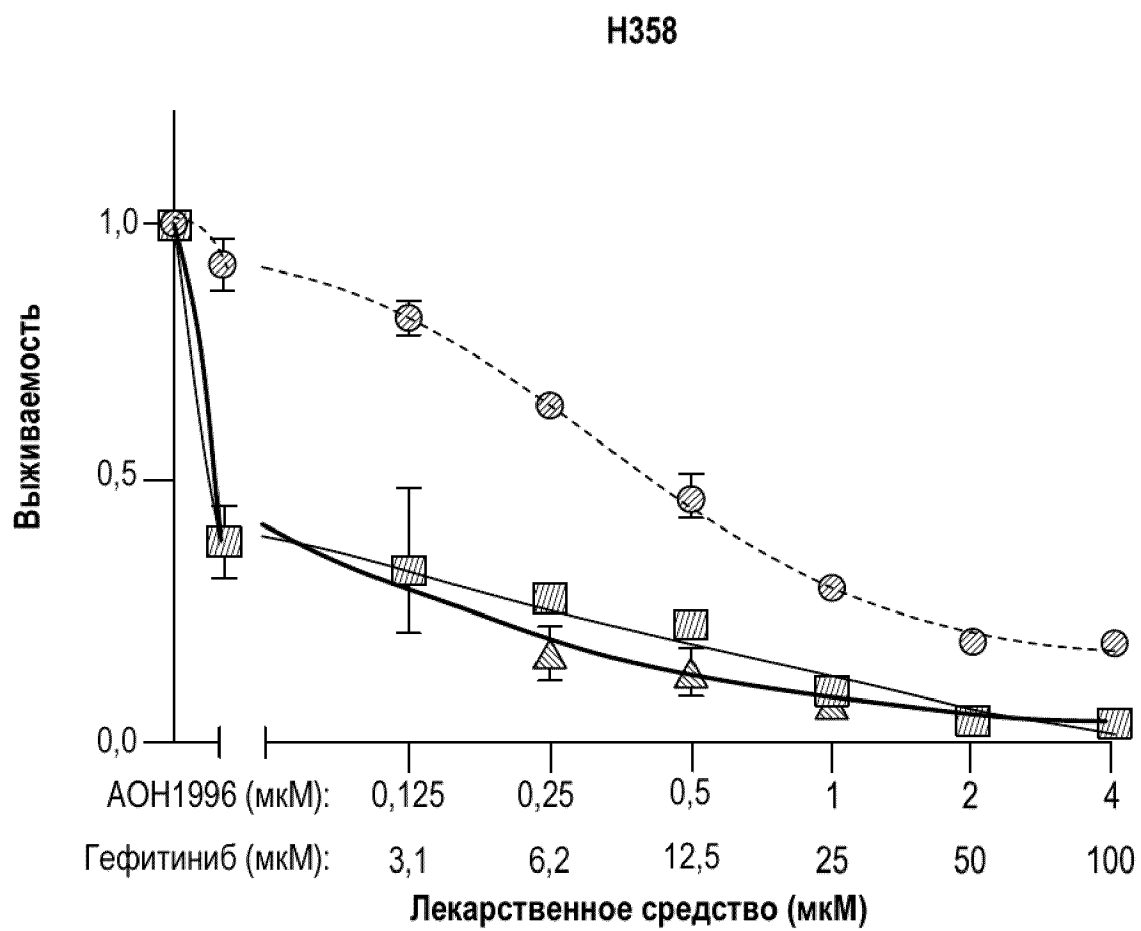
ФИГ. 2В



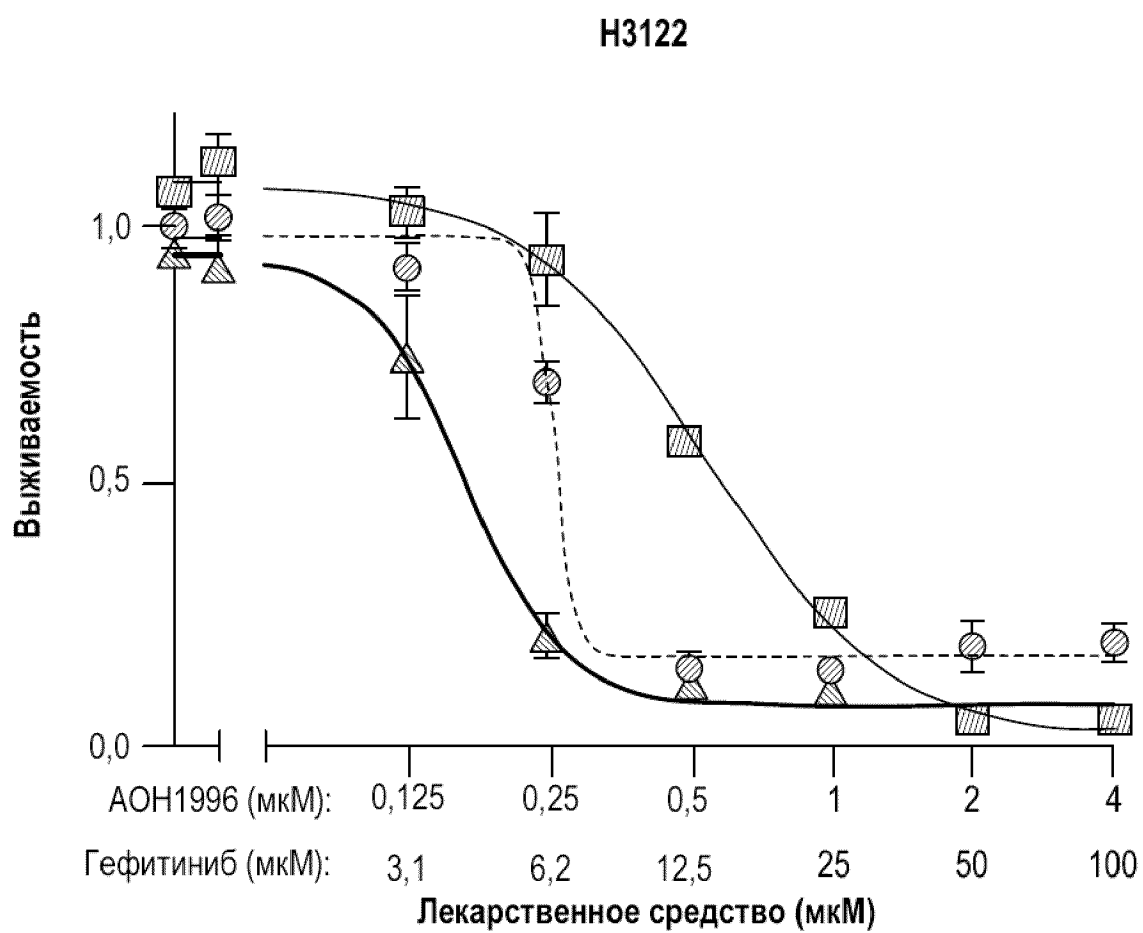
ФИГ. 2С



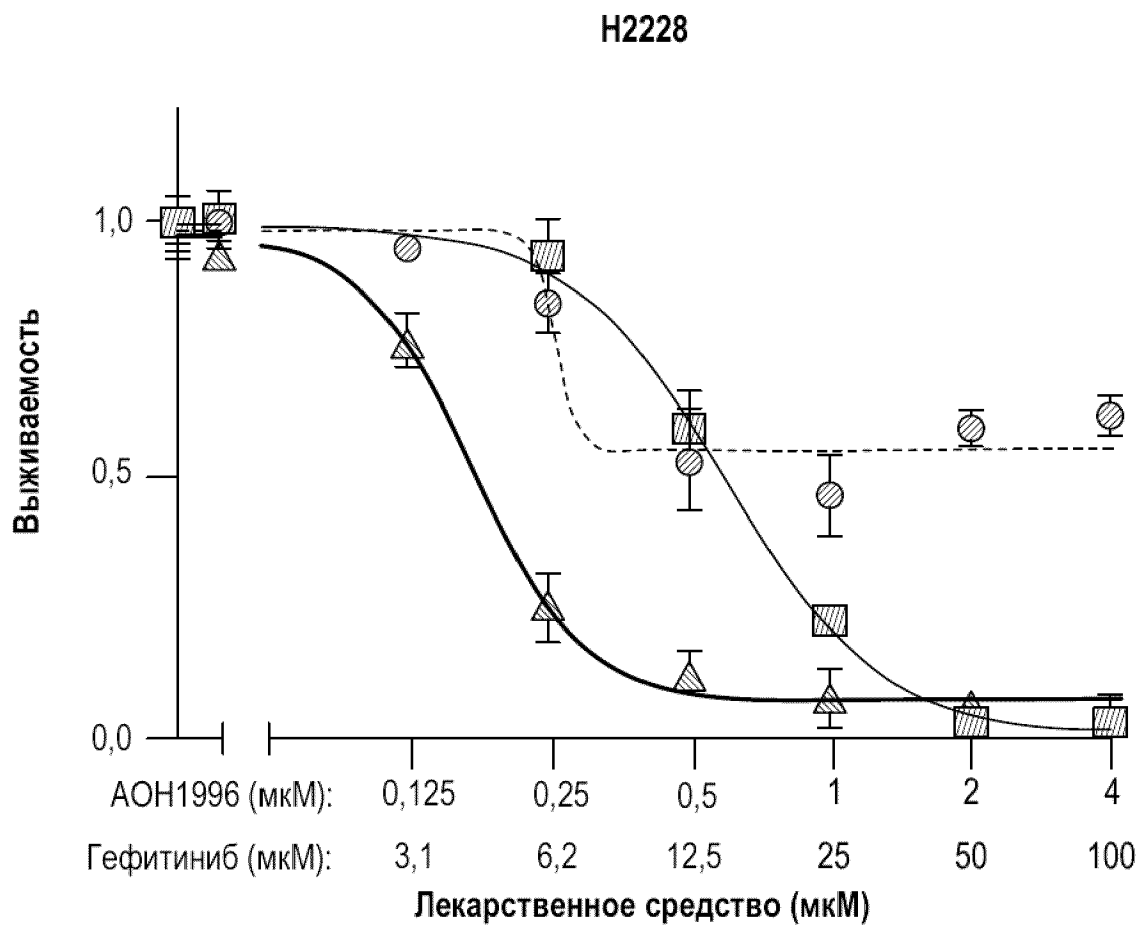
ФИГ. 2D



ФИГ. 2Е



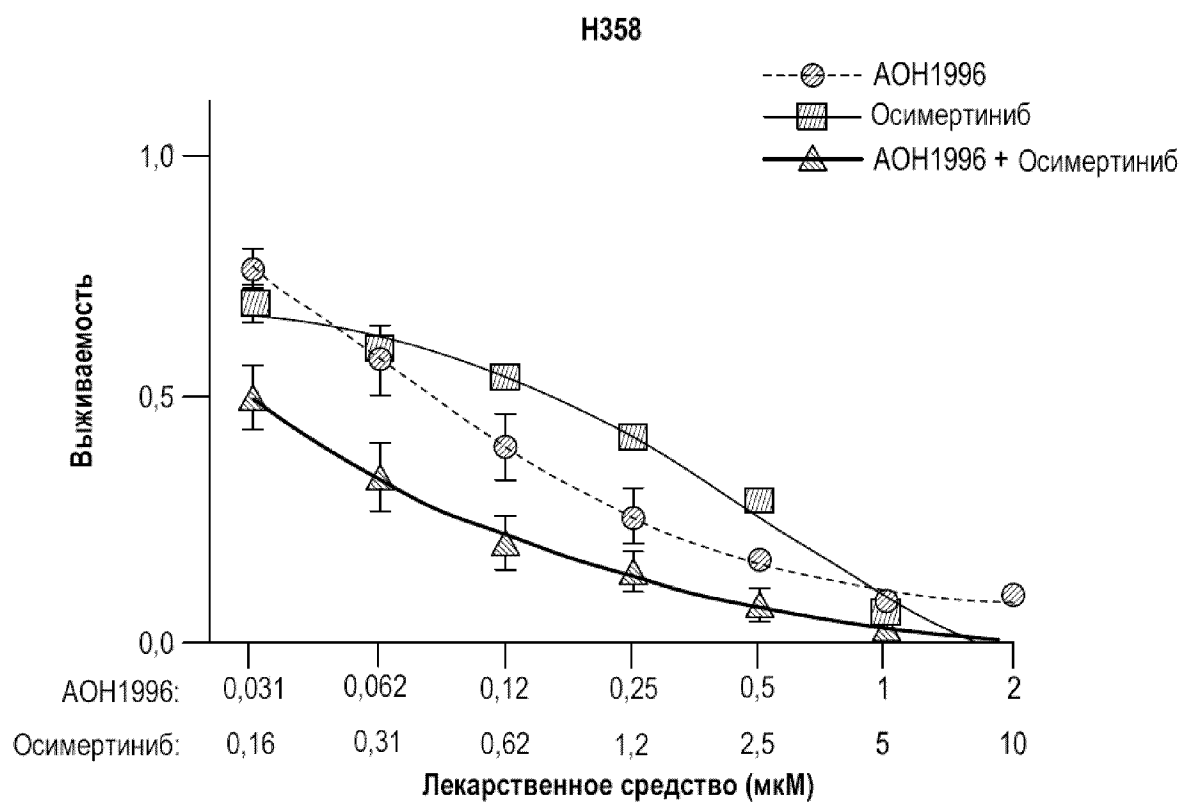
ФИГ. 2F



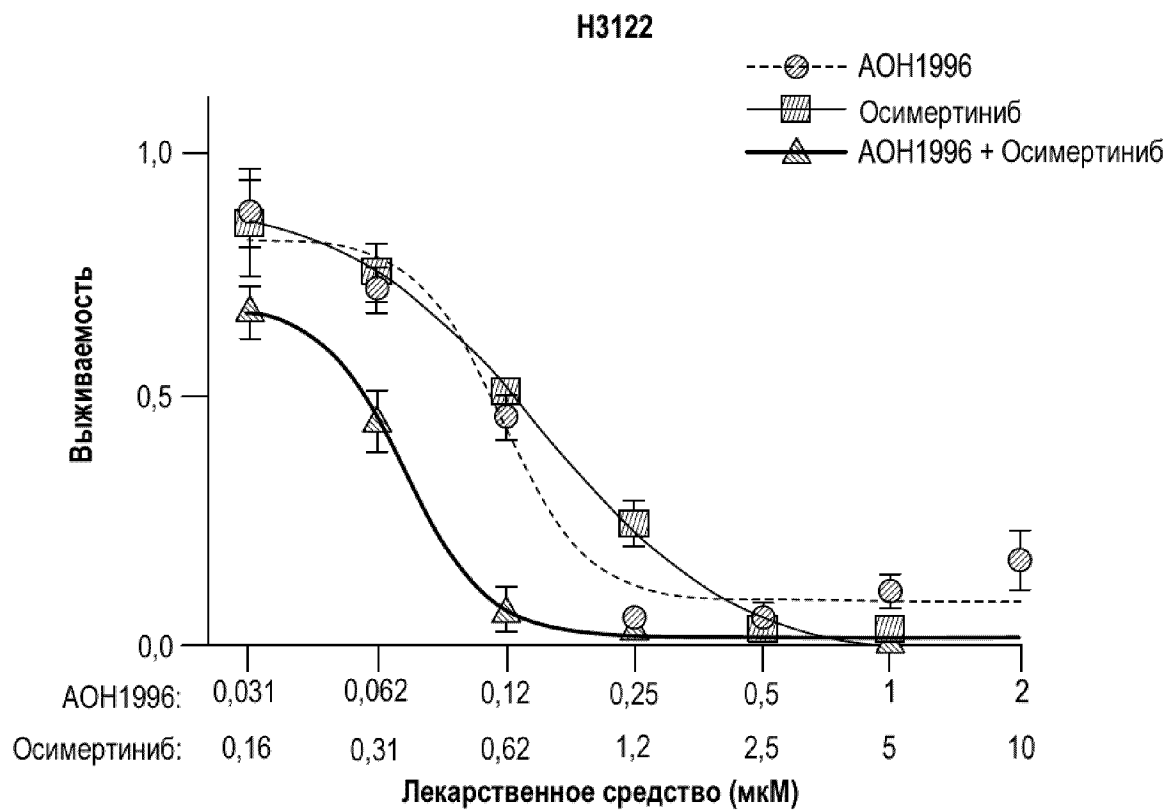
ФИГ. 3

	GI50 (мкМ)	
	АОН1996	Гефитиниб
H358	0,33	1,9
H3122	0,26	13,8
H2228	0,26	15,1
A549	0,32	4,14
EKVX	1,29	0,05
HOP-62	0,3	5,92
HOP-92	0,2	1,55
NCI-H226	2,51	9,96
NCI-H23	0,74	6,71
NCI-H322M	1,29	0,08
NCI-H460	0,3	4,79
NCI-H522	0,18	2,47

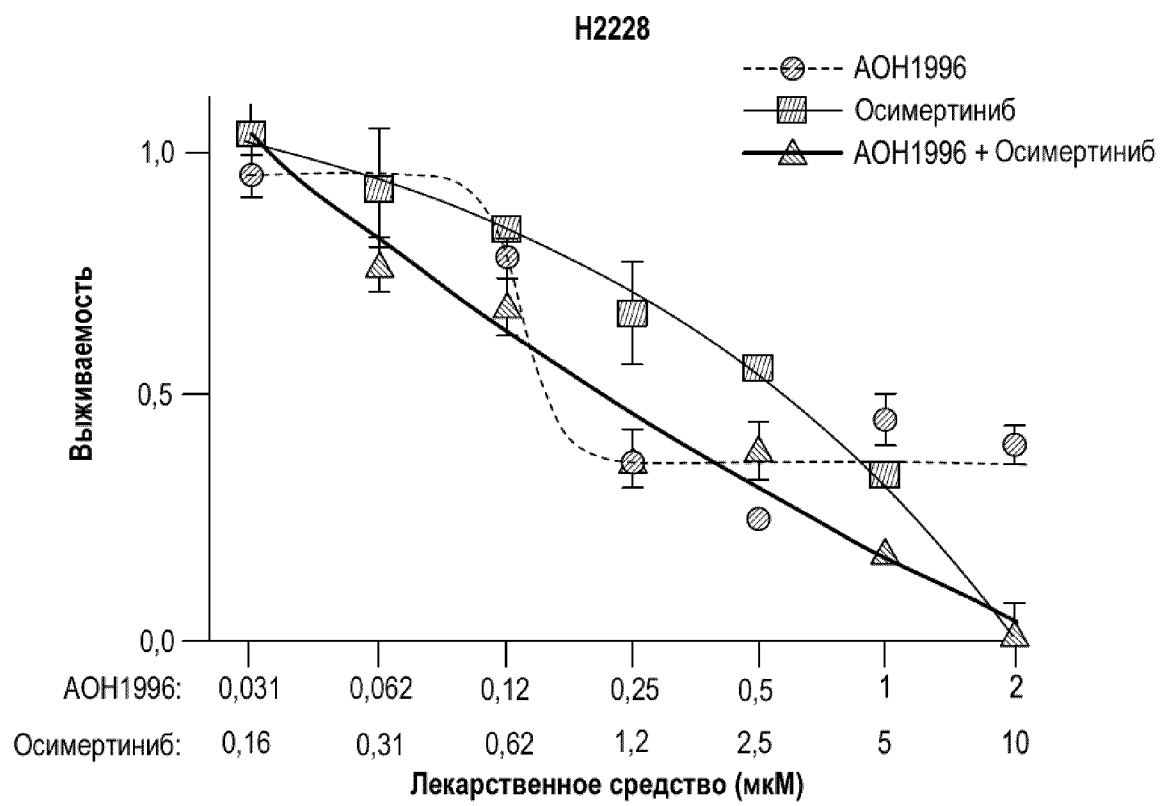
ФИГ. 4А



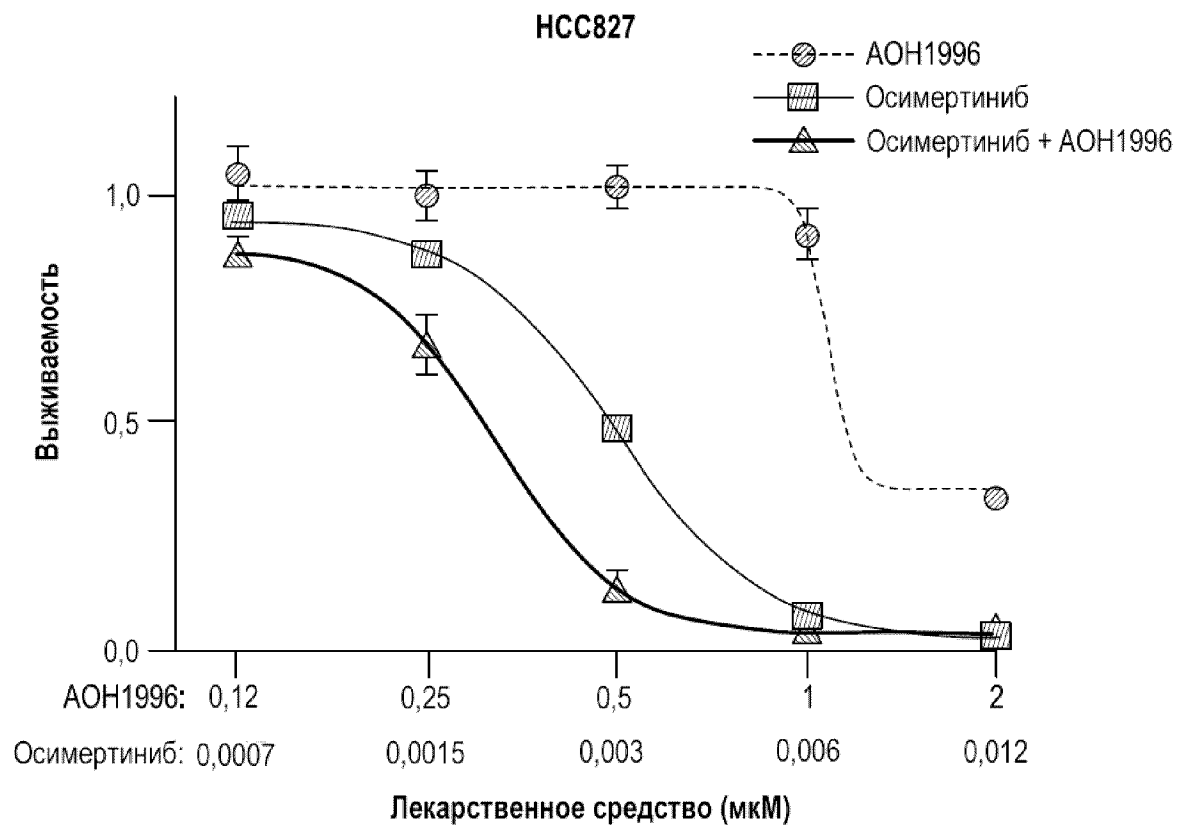
ФИГ. 4В



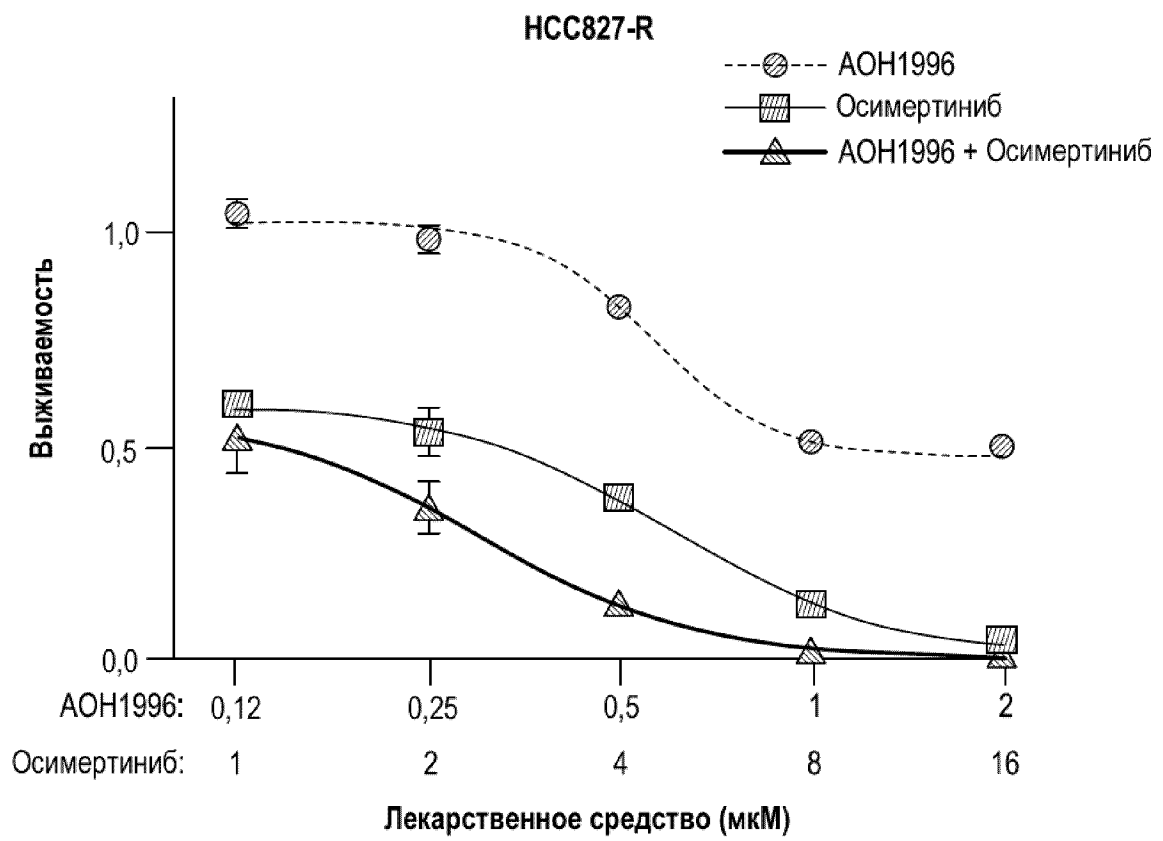
ФИГ. 4С



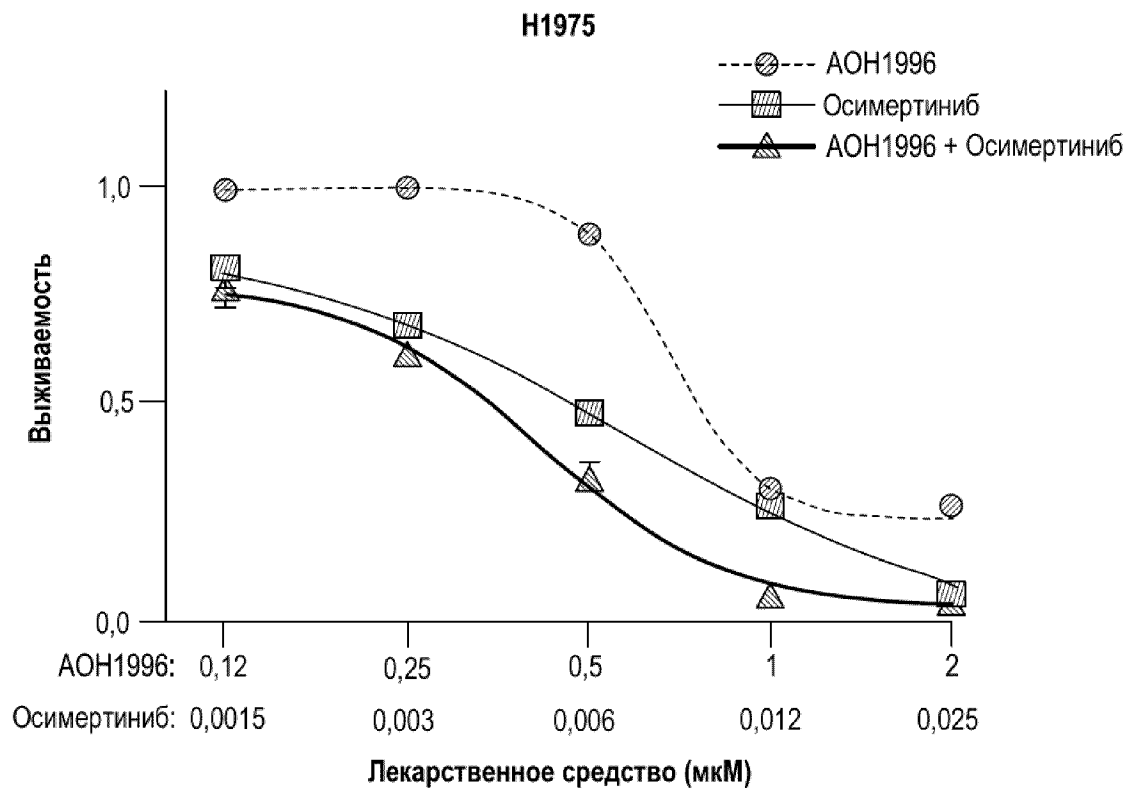
ФИГ. 5А



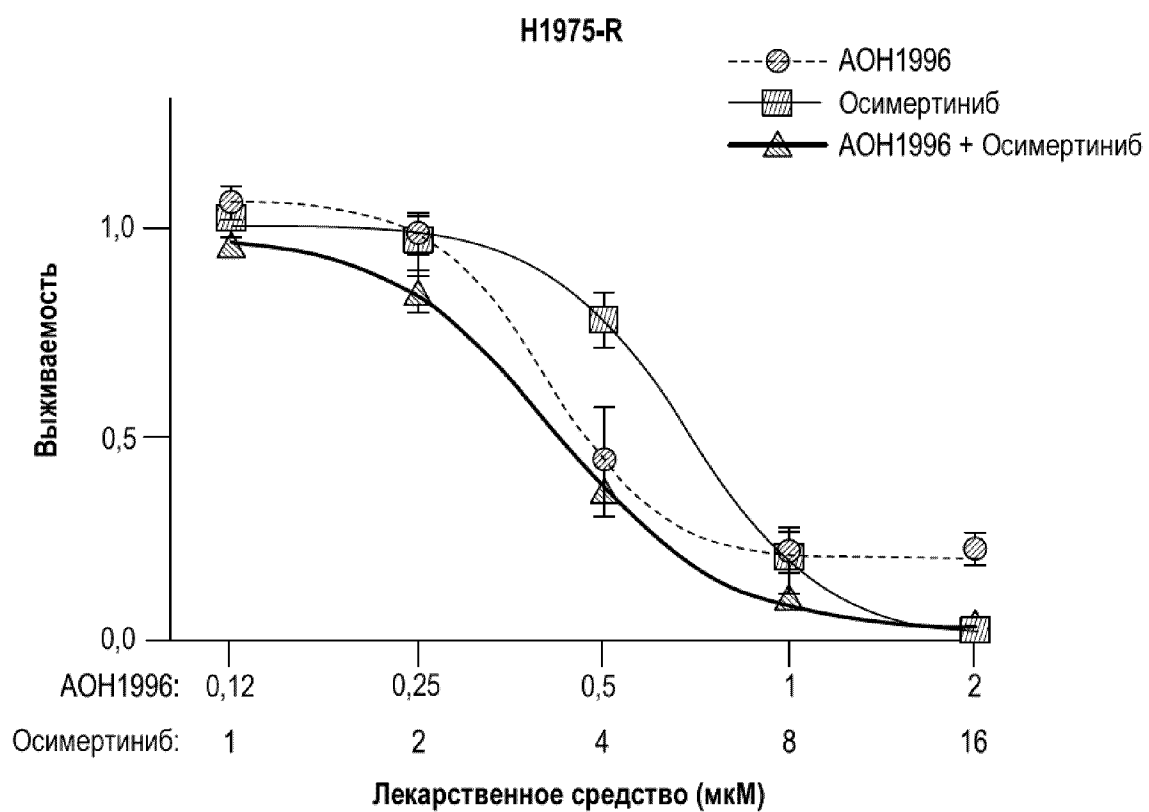
ФИГ. 5В



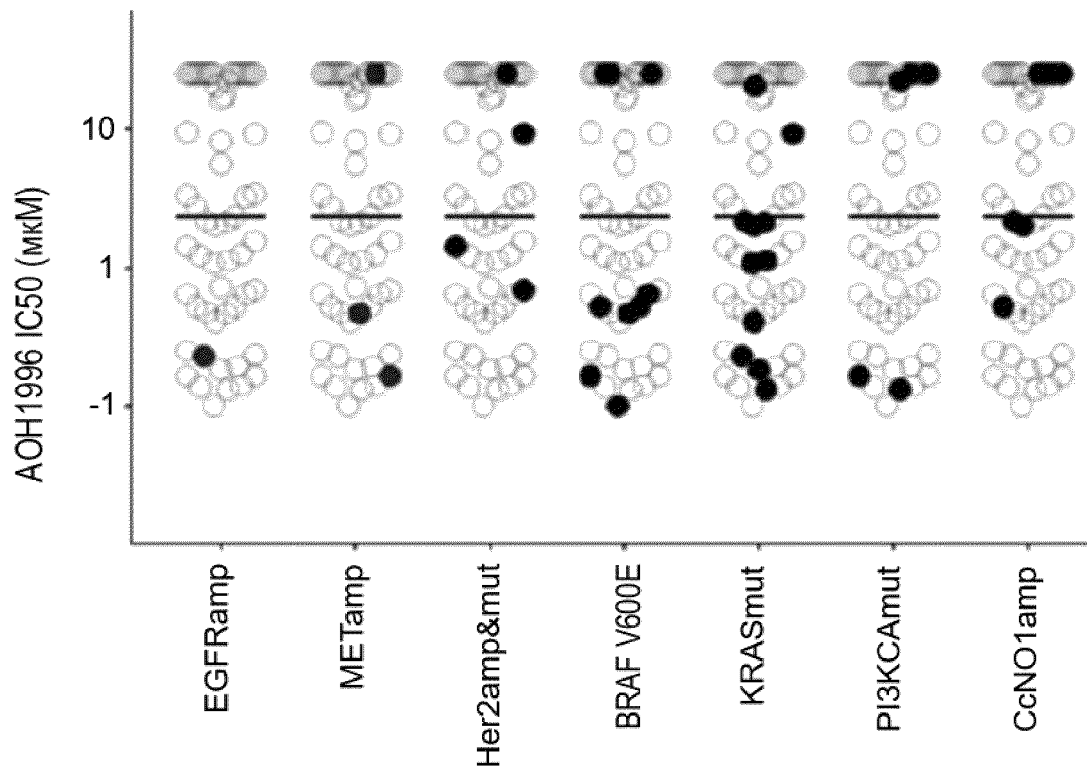
ФИГ. 5С



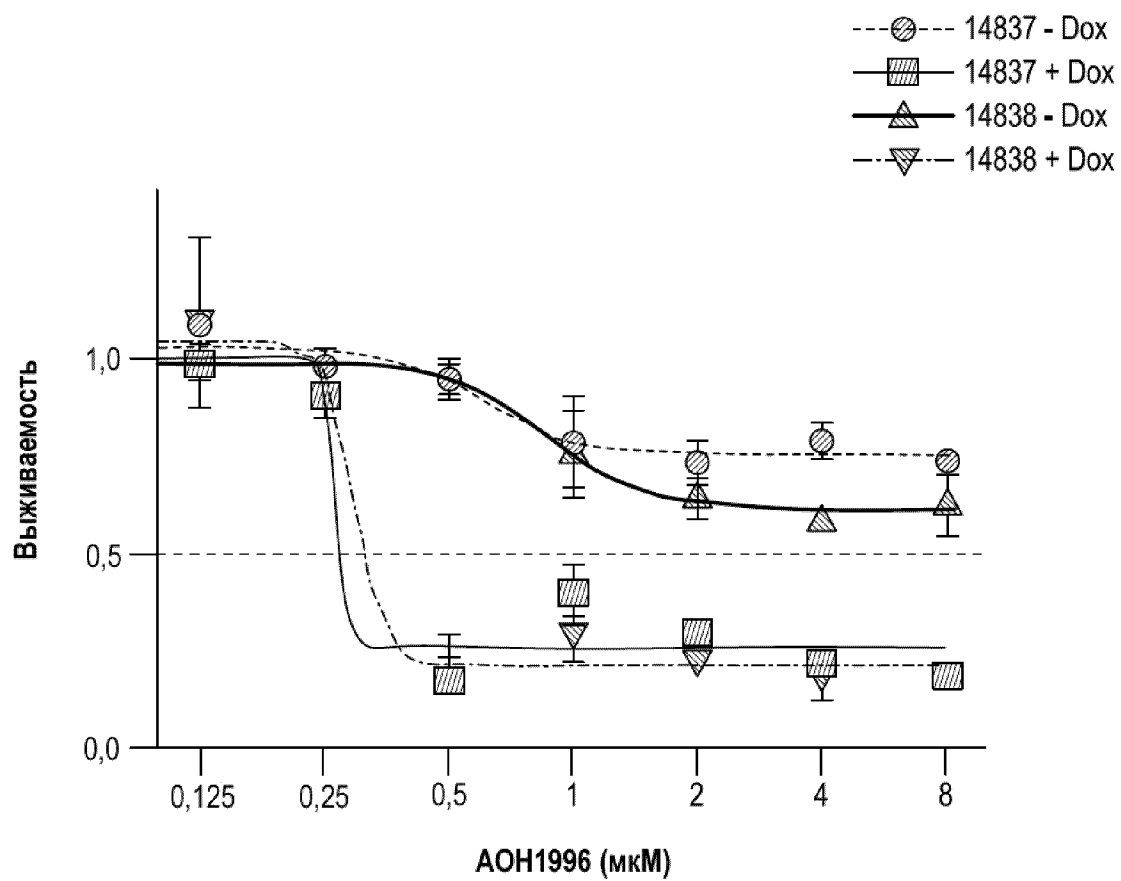
ФИГ. 5D



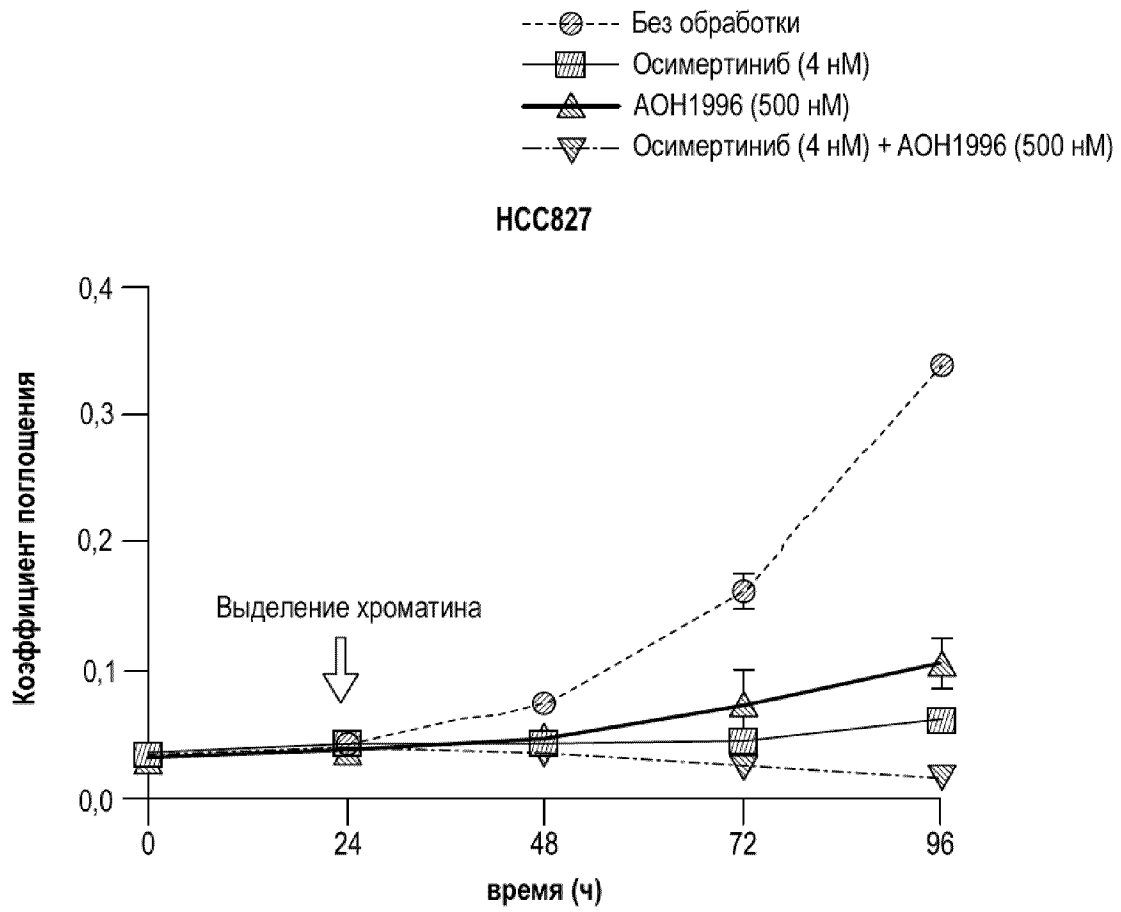
ФИГ. 5Е



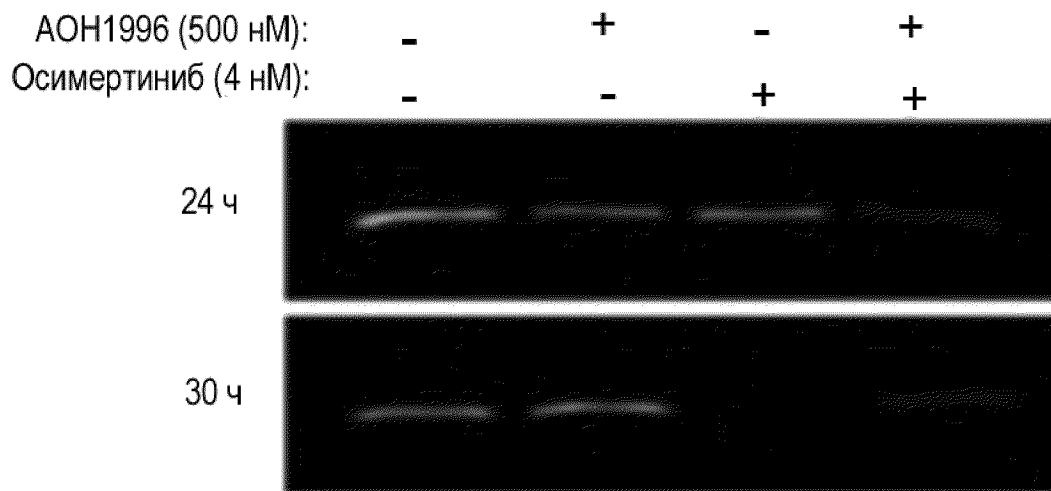
ФИГ. 5F



ФИГ. 6А

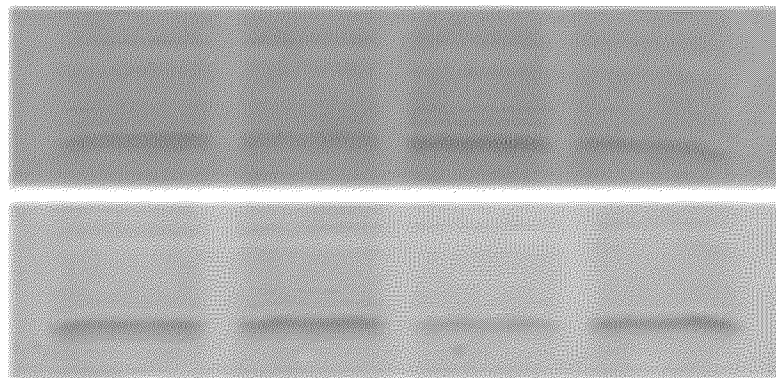


ФИГ. 6В

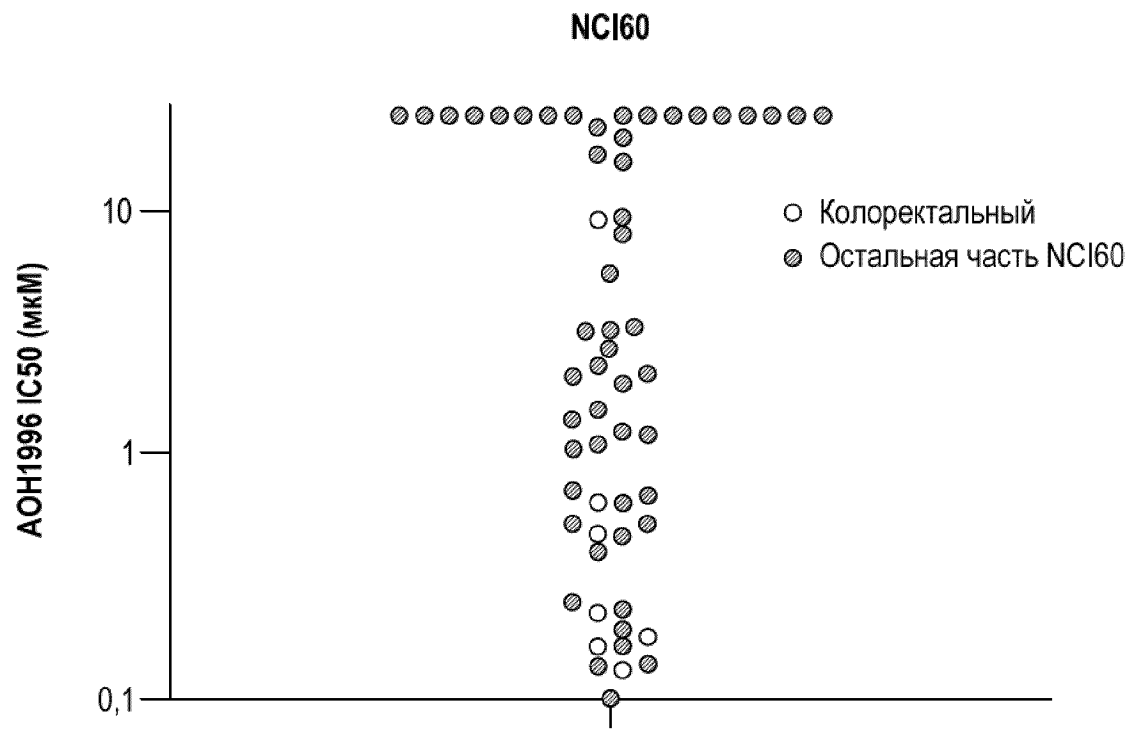


ФИГ. 6С

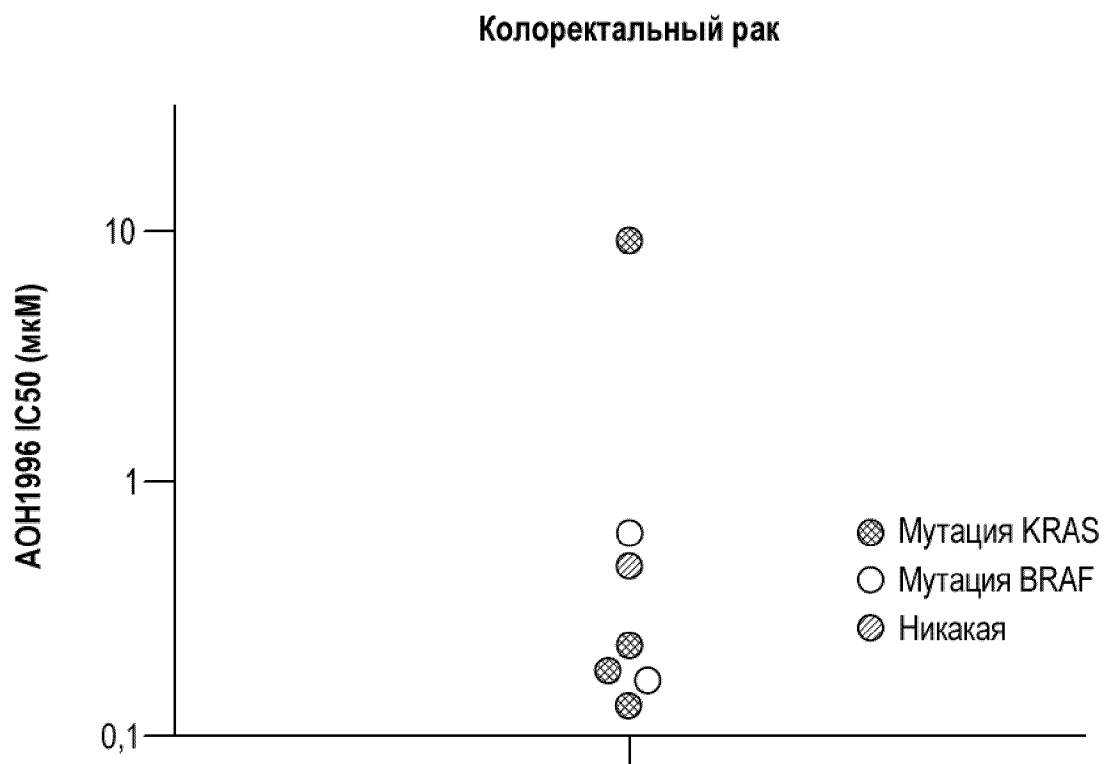
Понсо S



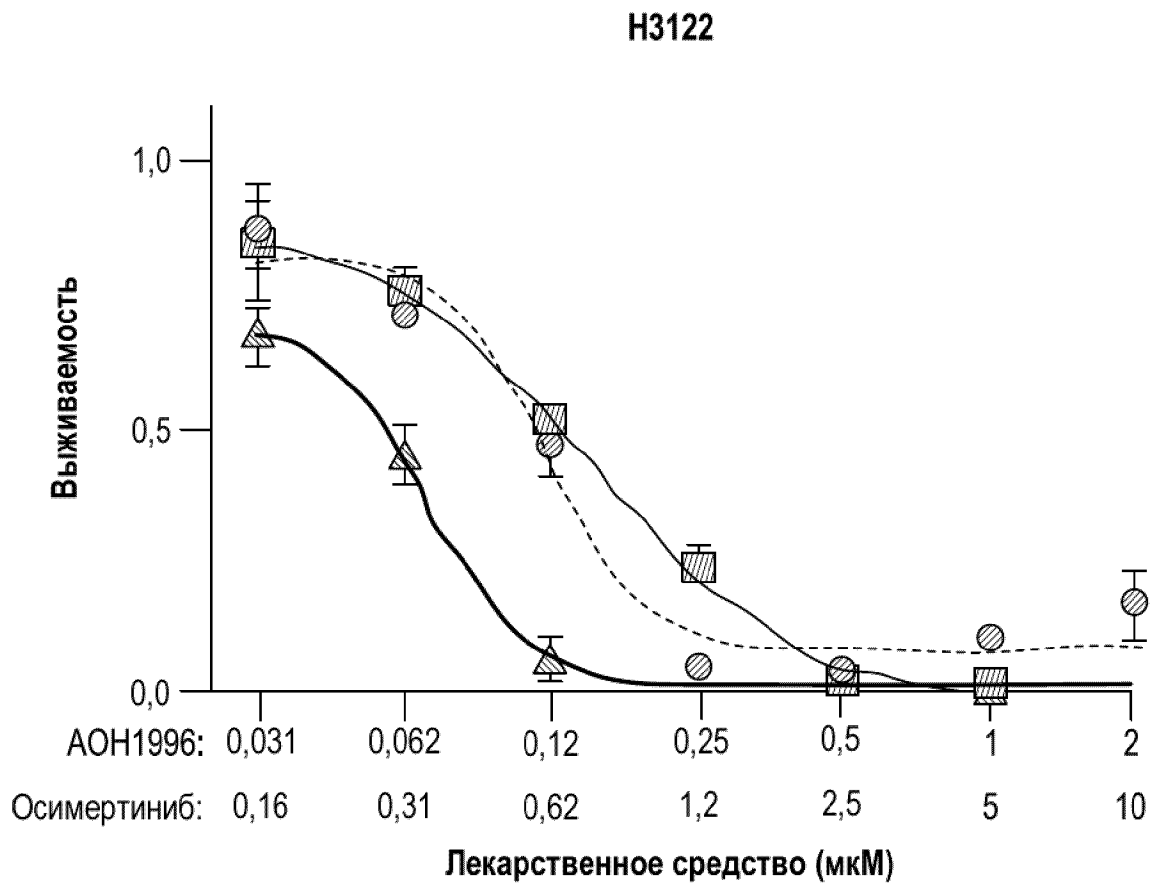
ФИГ. 7А



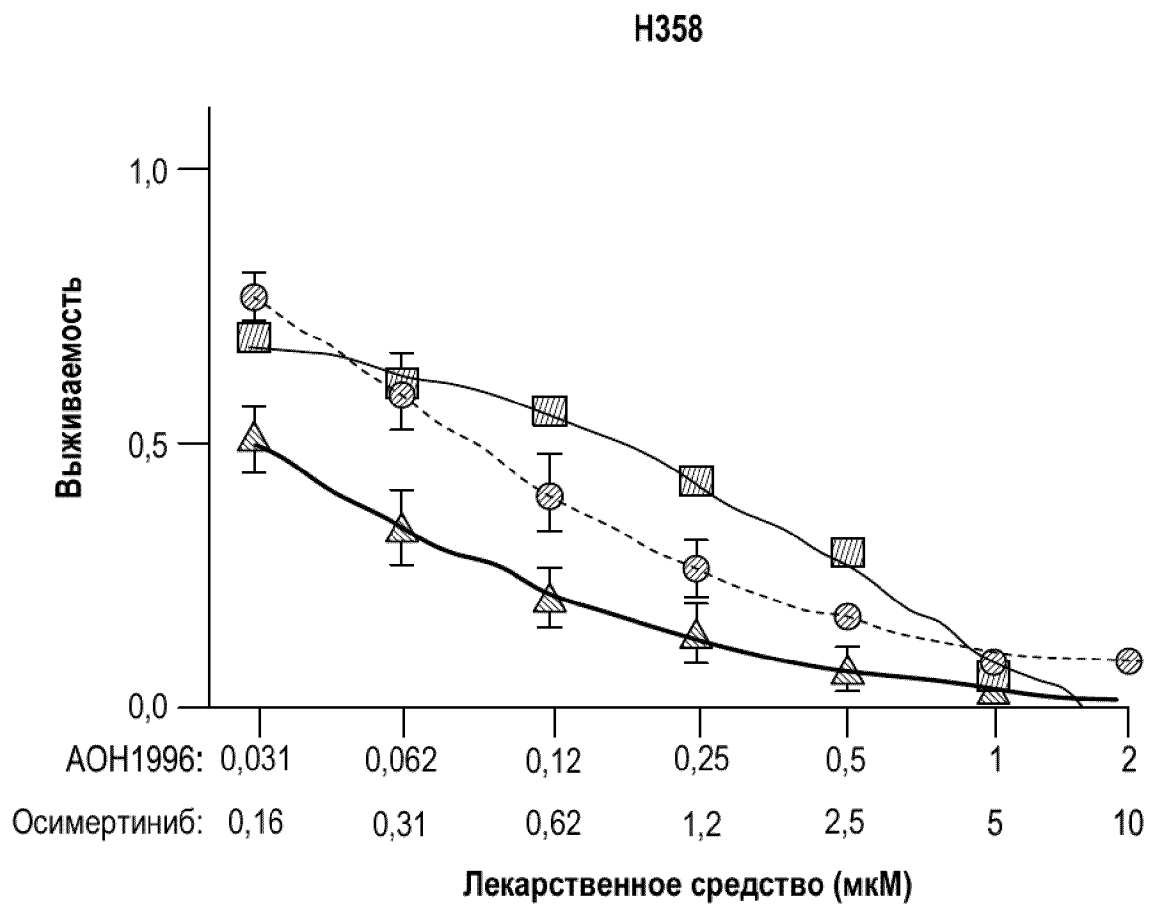
ФИГ. 7В



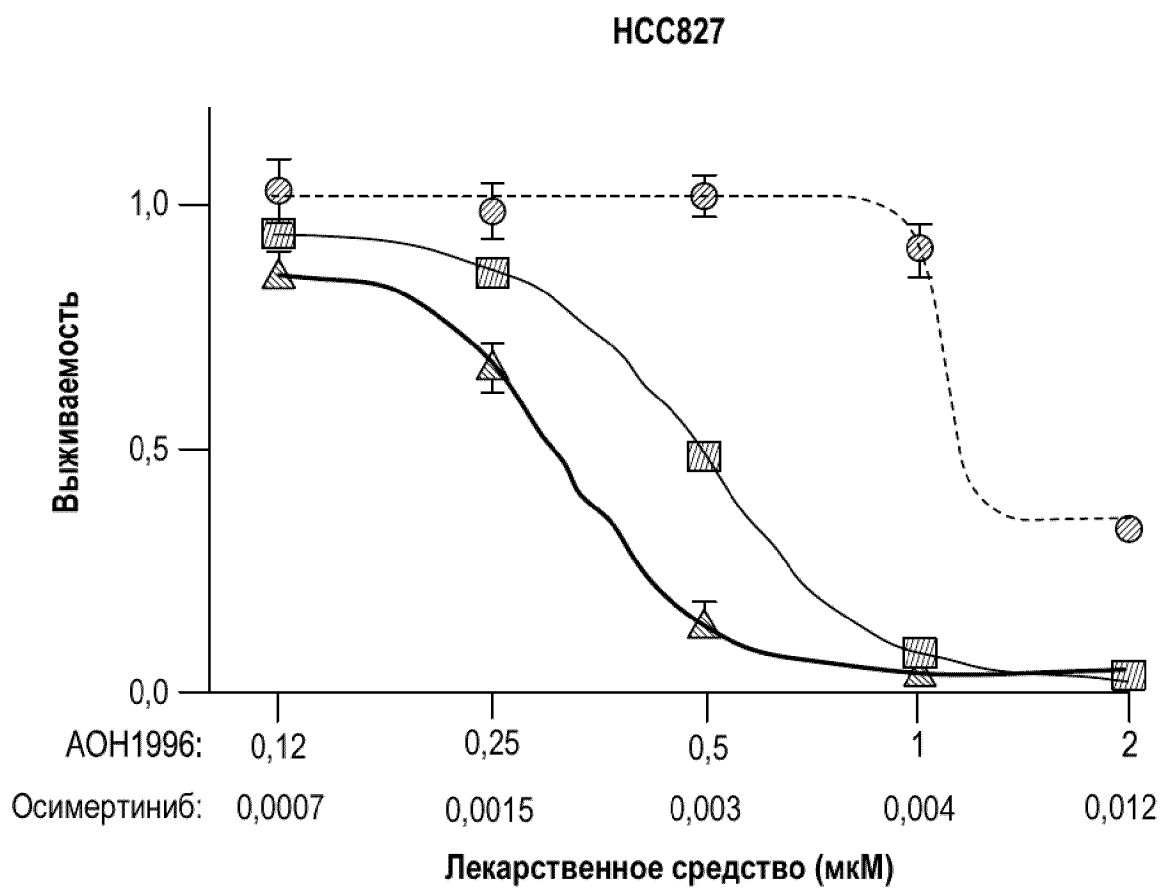
ФИГ. 8А



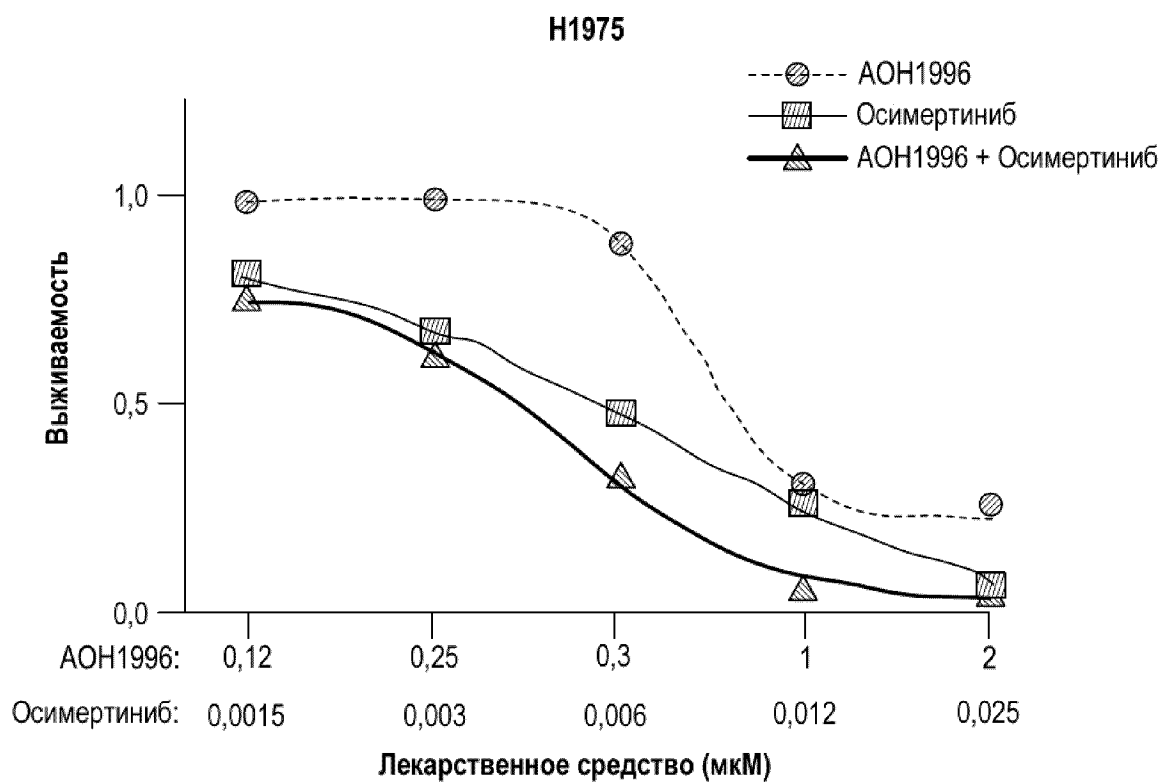
ФИГ. 8В



ФИГ. 8С



ФИГ. 8D



ФИГ. 9

