

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202393466** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.03.07

(22) Дата подачи заявки
2022.06.08

(51) Int. Cl. *A61K 31/165* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
C07D 209/424 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ SETD2**

(31) **63/208,882**

(32) **2021.06.09**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/032718**

(87) **WO 2022/261243 2022.12.15**

(71) Заявитель:
ЭПИЗАЙМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Раймонди Мария Алехандра, Тотмэн
Дженнифер Энн, Мотвони Винни,
Космопаулос Кэтрин Луиз, Брэч
Дороги, Дрэнсфилд Дэниэл Т. (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение предлагает ингибиторы белка SETD2 и способы применения, композиции и наборы для лечения заболеваний, нарушений или состояний у субъекта с помощью ингибитора белка SETD2 и второго терапевтического агента, где второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов ферментов репарации повреждений ДНК, один или несколько ингибиторов SYK или один или несколько ингибиторов MEK или их комбинацию.

A1

202393466

202393466

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-579961EA/23

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ ИНГИБИТОРАМИ SETD2

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Область техники

[0001] Настоящее изобретение предлагает ингибиторы белка SETD2 и способы, применение, композиции и наборы для лечения заболеваний, нарушений или состояний у субъекта с помощью ингибитора белка SETD2 в комбинации со вторым терапевтическим агентом, где второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, один или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов ферментов репарации повреждений ДНК, один или несколько ингибиторов SYK или один или несколько ингибиторов MEK, или их комбинацию.

Уровень техники

[0002] Селективное добавление метильных групп к определенным участкам аминокислот на гистонах контролируется действием семейства ферментов, известных как гистонметилтрансферазы (HMT). На уровень экспрессии конкретного гена влияет наличие или отсутствие одной или нескольких метильных групп в соответствующем участке гистона. Специфический эффект метильной группы в определенном участке гистона сохраняется до тех пор, пока метильная группа не будет удалена гистондеметилазой, или до тех пор, пока модифицированный гистон не будет заменен посредством нуклеосомного обмена. Подобным образом, другие классы ферментов могут декорировать ДНК и гистоны другими химическими частицами, а другие ферменты могут удалять эти частицы, чтобы обеспечить контроль экспрессии генов.

[0003] SETD2 представляет собой гистонметилтрансферазу человека, расположенную на цитогенной полосе p21.31 хромосомы 3 (3p21.31). Аббревиатура «SETD2» означает S (супрессор мозаицизма), E (энхансер zeste) и T (Trithorax) D (домен) содержащий 2. Белок SETD2 включает три консервативных функциональных домена: (1) тройной AWS-SET-PostSET домен; (2) WW домен; и (3) домен, взаимодействующий с Set2-Rbp1 («SRI»). Эти три функциональных домена определяют биологическую функцию SETD2. См. Li, J. *et al.*, *Oncotarget* 7:50719-50734 (2016). Считается, что SETD2 является единственным геном человека, ответственным за триметилирование лизина 36 (Lys-36) гистона H3 (H3K36me3) с использованием диметилированного Lys-36 (H3K36me2) в качестве субстрата. Edmunds, J.W. *et al.*, *The EMBO Journal* 27:406-420 (2008).

[0004] Было показано, что SETD2 человека обладает функцией супрессора опухоли. Li, J. *et al.*, *Oncotarget* 7:50719-50734 (2016). Например, инактивация SETD2 человека

зарегистрирована при почечно-клеточной карциноме (RCC). Larkin, J., *et al.*, *Nature Reviews* 9:147-155 (2012). Кроме того, сообщалось, что уровни экспрессии SETD2 в образцах рака молочной железы значительно ниже, чем в образцах прилегающей нераковой ткани (ANCT). Newbold, R.F. and Mokbel, K., *Anticancer Research* 30: 3309-3311 (2010). Дополнительно, у пациентов с острым лейкозом были зарегистрированы биаллельные мутации и точечные мутации потери функции в SETD2. Zhu, X. *et al.*, *Nature Genetics* 46: 287-293 (2014). Также сообщалось о мутациях SETD2 при глиомах высокой степени злокачественности у детей. Fontebasso, A.M. *et al.*, *Acta Neuropathol.* 125: 659-669 (2013).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] Настоящее изобретение в целом предлагает ингибиторы белка SETD2 и способы, применение, композиции и наборы для лечения заболеваний, нарушений или состояний у субъекта ингибитором белка SETD2 и вторым терапевтическим агентом, где второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов Р13К, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов ферментов репарации повреждений ДНК, один или несколько ингибиторов SYK или один или несколько ингибиторов MEK, или их комбинацию.

[0006] В одном аспекте, настоящее изобретение предлагает способы лечения заболеваний, нарушений или состояний, например рака, у субъекта, нуждающегося в этом:

[0007] (1) терапевтически эффективным количеством замещенного индола, представленного любой из формул I, II, II-A, III, III-A, IV, IV-A, IV-B, IV-C, IV-D, V, V-A, V-B, VI, VII, VII-A, VII-B, VII-C, VII-D, VII-E, VII-F, VII-G, VII-H, VIII, VIII-A или VIII-B, или соединением из Таблицы 1, или соединением из Таблицы 1B ниже, и его фармацевтически приемлемых солей и сольватов, совместно называемых в настоящем документе «Соединениями по настоящему описанию»; и

[0008] (2) терапевтически эффективным количеством второго терапевтического агента,

[0009] где второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов Р13К, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов ферментов репарации повреждений ДНК, один или несколько ингибиторов SYK или один или несколько ингибиторов MEK, или их комбинацию.

[0010] В другом аспекте, второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6 или один или несколько ингибиторов CARM1 или их комбинацию.

[0011] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способы лечения заболеваний, нарушений или состояний, например, рака, у субъекта, нуждающегося в этом:

[0012] (1) терапевтически эффективным количеством соединения по описанию;

[0013] (2) терапевтически эффективным количеством второго терапевтического агента; и

[0014] (3) терапевтически эффективным количеством третьего терапевтического агента;

[0015] где третий терапевтический агент содержит один или несколько агонистов глюкокортикоидных рецепторов, одно или несколько иммуномодулирующих лекарственных средств, один или несколько ингибиторов протеасом, один или несколько ингибиторов Bcl-2, один или несколько модуляторов плейотропного пути, один или несколько ингибиторов XPO1, один или несколько ингибиторов гистондеацетилазы, один или несколько ингибиторов EZH2 или их комбинацию.

[0016] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение по описанию для применения при лечении рака, например, множественной миеломы, у субъекта, нуждающегося в этом, где соединение по описанию следует вводить субъекту в комбинации со вторым терапевтическим агентом и, необязательно, третьим терапевтическим агентом.

[0017] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает соединение по описанию для использования при производстве лекарственного средства для лечения рака у млекопитающих, где соединение по описанию должно вводиться субъекту в комбинации со вторым терапевтическим агентом и, необязательно, третьим терапевтическим агентом.

[0018] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает набор, содержащий соединение по описанию и второй терапевтический агент и, необязательно, третий терапевтический агент.

[0019] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение по описанию и фармацевтически приемлемый носитель, для применения при лечении заболевания, нарушения или состояния у субъекта в комбинации со вторым терапевтическим агентом и, необязательно, третьим терапевтическим агентом.

[0020] Дополнительные варианты осуществления и преимущества описания будут частично изложены в последующем описании и вытекают из описания или могут быть изучены на практике описания. Варианты осуществления и преимущества описания будут

реализованы и достигнуты посредством элементов и комбинаций, особо указанных в прилагаемой формуле изобретения.

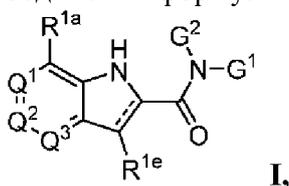
[0021] Следует понимать, что, как приведенная выше сущность изобретения, так и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявленное изобретение.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

I. Соединения по описанию

[0022] Некоторые соединения по описанию описаны в WO 2020/037079 и WO 2021/168313 как ингибиторы SETD2. WO 2020/037079 и WO 2021/168313 полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

[0023] В одном варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы I:



в которой:

[0024] R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

[0025] Q¹ выбран из группы, состоящей из -C(R^{1b})= и -N=;

[0026] Q² выбран из группы, состоящей из -C(R^{1c})= и -N=;

[0027] Q³ выбран из группы, состоящей из -C(R^{1d})= и -N=;

[0028] при условии, что по меньшей мере один из Q¹, Q² или Q³ представляет собой -C(R^{1b})=, -C(R^{1c})= или -C(R^{1d})=, соответственно;

[0029] R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкенила, (гидрокси)алкила и алкокси;

[0030] R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

[0031] =- представляет собой одинарную или двойную связь;

[0032] G¹ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила, (арил)алкила, (гетероарил)алкила, (гетероцикло)алкила, (амино)(арил)алкила, (гетероарил)(арил)алкил, (гетероарил)(гетероцикло)алкила, (гетероарил)(карбоксамидо)алкила, (гетероарил)(циклоалкил)алкила, (арил)(алкоксикарбонил)алкила, (циклоалкил)алкила, (гетероарил)(амино)алкила, (циклоалкил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероарил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероцикло)(циклоалкил)алкила, (арил)(циклоалкил)алкила, (арил)(гидрокси)алкила, (циклоалкил)(гидрокси)алкила, (гидрокси)алкила, необязательно замещенного алкила, (арил)(галогеналкил)алкила, (циклоалкил)(галогеналкил)алкила, (гидрокси)(галогеналкил)алкила и

(алкоксикарбонил)(галогеналкил)алкила; и

[0033] G^2 выбран из группы, состоящей из водорода и алкила; или

[0034] G^1 и G^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикло или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0035] В другом варианте осуществления, соединение формулы **I** не является N-(1-(1-(L-аланил)пиперидин-4-ил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидом, N-((1r,4r)-4-(3-аминопропанамидо)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидом или N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидом.

[0036] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **I**, где:

[0037] R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, (гидрокси) C_{1-6} алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_{1-6} алкила;

[0038] R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, (гидрокси) C_{1-6} алкила и C_1 - C_6 алкокси;

[0039] R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

[0040] G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикло, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, (C_6 - C_{10} арил) C_{1-6} алкила, (5-10-членный гетероарил) C_{1-6} алкила, (3-10-членный гетероцикло) C_{1-6} алкила, (амино)(C_6 - C_{10} арил) C_{1-6} алкила, (5-14-членный гетероарил)(C_6 - C_{10} арил) C_{1-6} алкила, (5-10-членный гетероарил)(3-10-членный гетероцикло) C_{1-6} алкила, (5-10-членный гетероарил)(карбоксамидо) C_{1-6} алкила, (5-10-членный гетероарил)(C_3 - C_6 циклоалкил) C_{1-6} алкила, (C_6 - C_{10} арил)(алкоксикарбонил) C_{1-6} алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил) C_{1-6} алкила, (5-10-членный гетероарил)(амино) C_{1-6} алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил)(алкоксикарбонил) C_{1-6} алкила, (5-14-членный гетероарил)(алкоксикарбонил) C_{1-6} алкила, (3-14-членный гетероцикло)(C_3 - C_8 циклоалкил) C_{1-6} алкила, (C_6 - C_{10} арил)(C_3 - C_8 циклоалкил) C_{1-6} алкила, (C_6 - C_{10} арил)(гидрокси) C_{1-6} алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил)(гидрокси) C_{1-6} алкила, (гидрокси) C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкилом, (C_6 - C_{10} арил)(C_{1-6} галогеналкил) C_{1-6} алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил)(C_{1-6} галогеналкил) C_{1-6} алкила, (гидрокси)(C_{1-6} галогеналкил) C_{1-6} алкила; и (алкоксикарбонил)(C_{1-6} галогеналкил) C_{1-6} алкила; и

[0041] G^2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила; или

[0042] G^1 и G^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10-членный необязательно замещенный гетероцикло или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0043] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **I**, где:

[0044] R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила, (гидрокси) C_{1-4} алкил и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_{1-4} алкила;

[0045] R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_4 алкенила, (гидрокси) C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_3 алкокси;

[0046] R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_3 алкила;

[0047] G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикло, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, (C_6 - C_{10} арил) C_1 - C_4 алкила, (5-10-членный гетероарил) C_1 - C_6 алкила, (3-10-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила, (амино)(C_6 - C_{10} арил) C_1 - C_6 алкила, (5-14-членный гетероарил)(C_6 - C_{10} арил) C_1 - C_4 алкила, (5-10-членный гетероарил)(3-10-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила, (5-10-членный гетероарил)(карбоксамидо) C_1 - C_4 алкила, (5-10-членный гетероарил)(C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила, (C_6 - C_{10} арил)(алкоксикарбонил) C_1 - C_4 алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила, (5-10-членный гетероарил)(амино) C_1 - C_4 алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил)(алкоксикарбонил) C_1 - C_4 алкила, (5-14-членный гетероарил)(алкоксикарбонил) C_1 - C_4 алкила, (3-14-членный гетероцикло)(C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила, (C_6 - C_{10} арил)(C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила, (C_6 - C_{10} арил)(гидрокси) C_1 - C_4 алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил)(гидрокси) C_1 - C_4 алкила, (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_4 алкилом, (C_6 - C_{10} арил)(C_1 - C_4 галогеналкил) C_1 - C_4 алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил)(C_1 - C_4 галогеналкил) C_1 - C_4 алкила, (гидрокси)(C_1 - C_4 галогеналкил) C_1 - C_4 алкила и (алкоксикарбонил)(C_1 - C_4 галогеналкил) C_1 - C_4 алкила; и

[0048] G^2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила; или

[0049] G^1 и G^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10-членный необязательно замещенный гетероцикл, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0050] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **I**, в которой \equiv представляет собой двойную связь, или их фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[0051] В другом варианте осуществления соединения по описанию представляют собой соединения формулы **I**, где Q^1 и Q^2 представляют собой $-C(H)=$, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0052] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **I**, где Q^3 представляет собой $-C(R^{1d})=$; и R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода и галогена, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

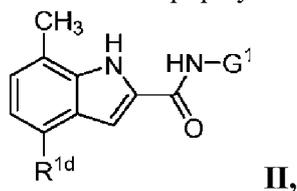
[0053] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **I**, где R^{1e} представляет собой водород, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0054] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **I**, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_3 алкил, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0055] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **I**, где G^2 представляет собой водород, или их фармацевтически

приемлемую соль или сольват.

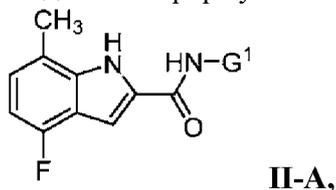
[0056] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **II**:



их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^{1d} и G^1 имеют значения, определенные в связи с формулой **I**.

[0057] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие формулы **I** или **II**, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

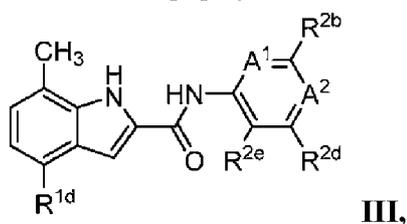
[0058] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **II-A**:



или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где G^1 имеет значение, определенное в формуле **II**.

[0059] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие формулы **I**, **II** или **II-A**, где G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_6-C_{10} арила, необязательно замещенного 5-9-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикло, необязательно замещенного C_6-C_8 циклоалкила, (5-9-членный гетероарил) C_1-C_6 алкила, (5-9-членный гетероарил)(C_{6-10} арил) C_1-C_4 алкила, (5-9-членный гетероарилгетероарил)(C_3-C_6 циклоалкил) C_1-C_6 алкила и (C_3-C_6 циклоалкил) C_1-C_6 алкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0060] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III**:



в которой:

[0061] A^1 выбран из группы, состоящей из $-N=$ и $-C(R^{2a})=$;

[0062] R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена и галогеналкила;

[0063] R^{2b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, (карбоксамидо)алкила, $-OR^{10c}$, amino, (гетероцикло)алкила, (амино)алкила, (гидрокси)алкил, карбоксамидо, (гетероарил)алкила, $-S(=O)R^{9b}$, $-S(=O)_2R^{9b}$ и $-C(=O)R^{9c}$;

[0064] A^2 выбран из группы, состоящей из $-N=$ и $-C(R^{2c})=$;

[0065] R^{2c} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена и галогеналкила;

[0066] R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, циано и галогеналкила;

[0067] R^{2e} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена и галогеналкила;

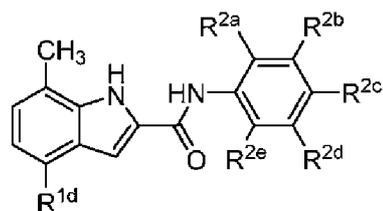
[0068] R^{9b} выбран из группы, состоящей из amino, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло и необязательно замещенного гетероарила;

[0069] R^{9c} выбран из группы, состоящей из amino, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло и необязательно замещенного гетероарила; и

[0070] R^{10c} выбран из группы, состоящей из алкила, (гидрокси)алкила и (амино)алкила; и

[0071] R^{1d} такой, как определено для формулы **I**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0072] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III-A**:



III-A,

где R^{1d} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{2e} имеют значения, определенные в связи с формулой **III**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0073] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где:

[0074] R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, галогена и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0075] R^{2b} выбран из группы, состоящей из:

[0076] (A) незамещенного 4-10-членного гетероцикло;

[0077] (B) замещенного 4-10-членного гетероцикло, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из (i) $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$; (ii) $-NR^{5a}R^{5b}$; (iii) незамещенного 4-10-членного гетероцикло; (iv) замещенного 4-10-

членного гетероцикло, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксид, $-NR^{5c}R^{5d}$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(R^{6a})(R^{6b})C(=O)NR^{5e}R^{5f}$, $-C(=O)R^{4b}$, (гидроксид) C_1-C_4 алкила и галогена; (v) незамещенного C_3-C_6 циклоалкила; (vi) (гидроксид) C_1-C_4 алкила; (vii) C_1-C_6 алкила; (viii) $-C(=O)NR^{5g}R^{5h}$; (ix) галогена; (x) $-C(=O)R^{4c}$; (xi) C_1-C_6 галогеналкила; (xii) гидроксид; (xiii) (амино) C_1-C_4 алкила; (xiv) (C_1-C_4 алкокси) C_1-C_4 алкила; (xv) $-S(=O)_2R^{9a}$; (xvi) (3-8-членный гетероцикло) C_1-C_4 алкила; (xvii) C_1-C_6 алкокси; (xviii) (C_3-C_6 циклоалкил) C_{1-4} алкила; (xix) (C_{6-10} арил) C_1-C_4 алкила; и (xxii) $-OR^{10b}$;

[0078] (C) незамещенного C_3-C_8 циклоалкила;

[0079] (D) замещенного C_3-C_8 циклоалкила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из (i) незамещенного 4-10-членного гетероцикло; (ii) замещенного 4-10-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из амино и C_1-C_4 алкила; (iii) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (iv) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила, (3-8-членного гетероцикло)алкила, гидроксид и амино; (v) $-NR^{5i}R^{5j}$; (vi) циано; (vii) $-N(R^{3d})C(=O)R^{4f}$; (viii) гидроксид; и (ix) C_1-C_4 алкила;

[0080] (E) незамещенного 5-10-членного гетероарила;

[0081] (F) замещенного 5-10-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из (i) галогена; (ii) C_1-C_4 алкила; (C_1-C_4 алкокси) C_1-C_4 алкила; (гидроксид) C_1-C_4 алкила; C_3-C_6 циклоалкила; (амино) C_1-C_4 алкила; незамещенного C_3-C_6 циклоалкила; замещенного C_3-C_6 циклоалкила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из $-NR^{5g}R^{5h}$; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксид, амино и C_1-C_4 алкила; $-NR^{5q}R^{5r}$; и (ix) (3-8-членный гетероцикло) C_1-C_4 алкила;

[0082] (G) незамещенного C_6-C_{10} арила;

[0083] (H) замещенного C_6-C_{10} арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из (i) галогена; (ii) C_1-C_4 алкила; (iii) $-CH_2N(H)S(=O)_2R^8$; (iv) (5-9-членный гетероарил) C_1-C_4 алкила; (v) $-OR^{10a}$; (vi) $-N(R^{3b})C(=O)R^{4b}$; (vii) (амино) C_1-C_4 алкила; и (viii) (гидроксид) C_1-C_4 алкила;

[0084] (I) (карбоксамидо) C_1-C_4 алкила;

[0085] (J) $-OR^{10c}$;

[0086] (K) $-NR^{5o}R^{5p}$;

[0087] (L) (3-8-членный гетероцикло) C_1-C_4 алкила;

[0088] (M) (амино) C_1-C_4 алкила;

[0089] (N) (гидроксид) C_1-C_4 алкила;

[0090] (O) $-C(=O)NR^{5s}R^{5t}$;

[0091] (P) (5-9-членный гетероарил) C_1-C_4 алкила; и

[0092] (Q) -S(=O)₂R^{9b};

[0093] R^{2c} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, галогена и C₁-C₄ галогеналкила;

[0094] R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, галогена, циано и C₁-C₄ галогеналкила;

[0095] R^{2e} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, галогена и C₁-C₄ галогеналкила;

[0096] R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} и R^{3d} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, необязательно замещенного C₃-C₆ циклоалкила и необязательно замещенного 4-14-членного гетероцикло;

[0097] R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e} и R^{4f} каждый независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила; C₁-C₆ галогеналкила; C₃-C₆ циклоалкил; C₁-C₆ алкокси; (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила; (C₆₋₁₀ арил)C₁-C₄ алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄ алкила; (амино)C₁-C₄ алкила; (гидрокси)C₁-C₄ алкила; (циано)C₁-C₄ алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄ алкила; незамещенного C₆-C₁₀ арила; замещенного C₆-C₁₀ арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄ алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; и замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄ алкила;

[0098] R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄ алкила; C₁-C₄ галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄ алкила; (амино)C₁-C₄ алкила; (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄ алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄ алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидрокси, амина и C₁-C₄ алкила;

[0099] R^{5c} и R^{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄ алкила; C₁-C₄ галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄ алкила; (амино)C₁-C₄ алкила; (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄ алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄ алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидрокси, амина и C₁-C₄ алкила; или

[00100] R^{5c} и R^{5d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[00101] R^{5e} и R^{5f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄

алкила; C₁-C₄ галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄ алкила; (амино)C₁-C₄ алкила; (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄ алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄ алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄ алкила; или

[00110] R^{5m} и R⁵ⁿ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[00111] R^{5o} и R^{5p} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄ алкила; C₁-C₄ галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄ алкила; (амино)C₁-C₄ алкила; (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄ алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄ алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄ алкила; или

[00112] R^{5o} и R^{5p} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[00113] R^{5q} и R^{5r} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄ алкила; C₁-C₄ галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄ алкила; (амино)C₁-C₄ алкила; (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄ алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄ алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄ алкила;

[00114] R^{5s} и R^{5t} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄ алкила; C₁-C₄ галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄ алкила; (амино)C₁-C₄ алкила; (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄ алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄ алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄ алкила;

[00115] R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила;

[00116] R⁸ представляет собой C₁-C₆ алкил;

[00117] R^{9a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила; незамещенного C₃-C₈ циклоалкила; и замещенного C₃-C₈ циклоалкила, имеющего один или два заместителя,

независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила, amino и (амино)C₁-C₄ алкила;

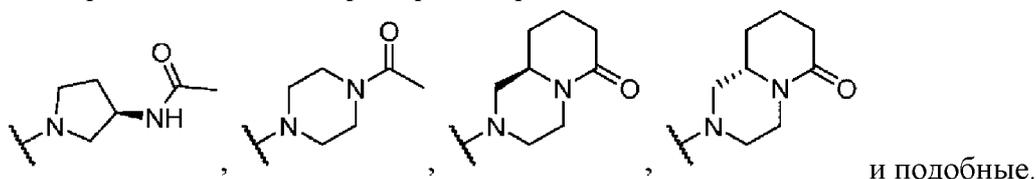
[00118] R^{9b} выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила и amino;

[00119] R^{10a} выбран из группы, состоящей из алкила, (гидрокси)C₁-C₄ алкила и (амино)C₁-C₄ алкила;

[00120] R^{10b} представляет собой (амино)C₁-C₄ алкила; и

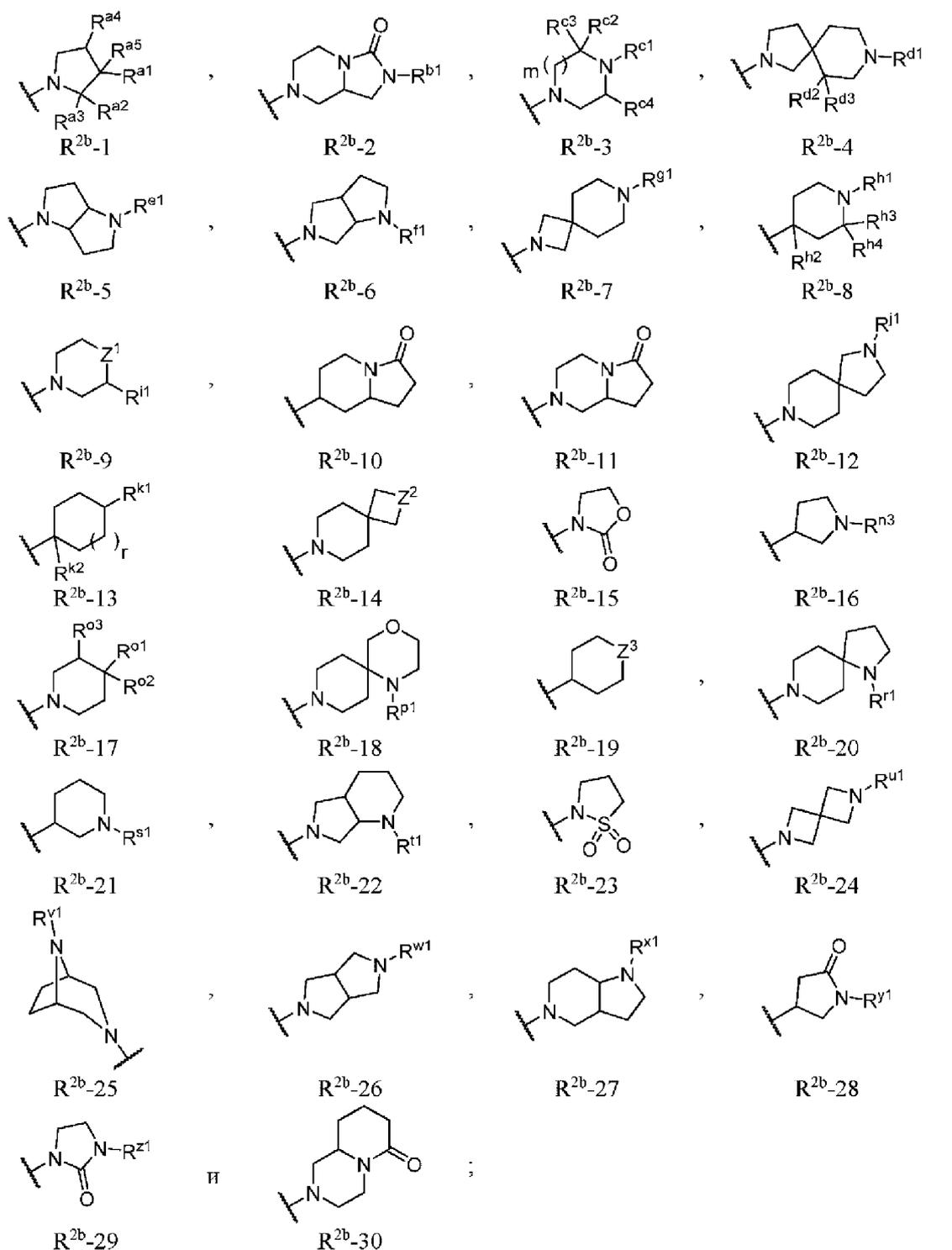
[00121] R^{10c} представляет собой (амино)C₁-C₄ алкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00122] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через атом азота, например, R^{2b} представляет собой:



[00123] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где:

[00124] R^{2b} выбран из группы, состоящей из:



[00125] R_{a1} выбран из группы, состоящей из $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$, $-NR^{5a}R^{5b}$, незамещенного 4-10-членного гетероцикло; замещенного 4-10-членного гетероцикло, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксид, $-NR^{5c}R^{5d}$, C_1-C_4 алкила, C_1-C_6 алкокси, $-C(R^{6a})(R^{6b})C(=O)NR^{5e}R^{5f}$, $-C(=O)R^{4b}$, (гидроксид) C_1-C_4 алкила и галогена;

[00126] R^{a2} и R^{a3} каждый представляет собой водород; или

[00127] R^{a2} и R^{a3} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $C(=O)$;

- [00128] R^{a4} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и гидроксид;
- [00129] R^{a5} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;
- [00130] R^{b1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;
- [00131] R^{c1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;
- [00132] R^{c2} и R^{c3} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила; или
- [00133] R^{c2} и R^{c3} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $C(=O)$;
- [00134] R^{c4} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила;
- [00135] m равен 1 или 2;
- [00136] R^{d1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;
- [00137] R^{d2} и R^{d3} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;
- [00138] R^{e1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;
- [00139] R^{f1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;
- [00140] R^{g1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, $-C(=O)R^{4c}$, C_1 - C_4 галогеналкила, $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила.
- [00141] R^{h1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;
- [00142] R^{h2} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила;
- [00143] R^{h3} и R^{h4} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила; или
- [00144] R^{h3} и R^{h4} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $C(=O)$;
- [00145] R^{i1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$ и (амино) C_1 - C_4 алкила;
- [00146] Z^1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-O-$;
- [00147] R^{j1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;
- [00148] R^{k1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, незамещенного 4-14-членного гетероцикло и $-NR^{5a}R^{5b}$;
- [00149] R^{k2} выбран из группы, состоящей из водорода, гидроксид и C_1 - C_4 алкила;
- [00150] r равен 0, 1 или 2;
- [00151] Z^2 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-N(R^{m3})-$;
- [00152] R^{m3} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4

галогеналкила;

[00153] R^{n3} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[00154] R^{o1} выбран из группы, состоящей из гидроксидной, (гидроксидной) C_1 - C_4 алкила, (амино) C_1 - C_4 алкила, (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-NR^{5a}R^{5b}$, незамещенного 4-14-членного гетероцикла, замещенного 4-14-членного гетероцикла, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси;

[00155] R^{o2} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила.

[00156] R^{o3} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C_1 - C_4 алкила;

[00157] R^{p1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[00158] Z^3 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-N(R^{q1})-$;

[00159] R^{q1} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила;

[00160] R^{r1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[00161] R^{s1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[00162] R^{t1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[00163] R^{u1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[00164] R^{v1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[00165] R^{w1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

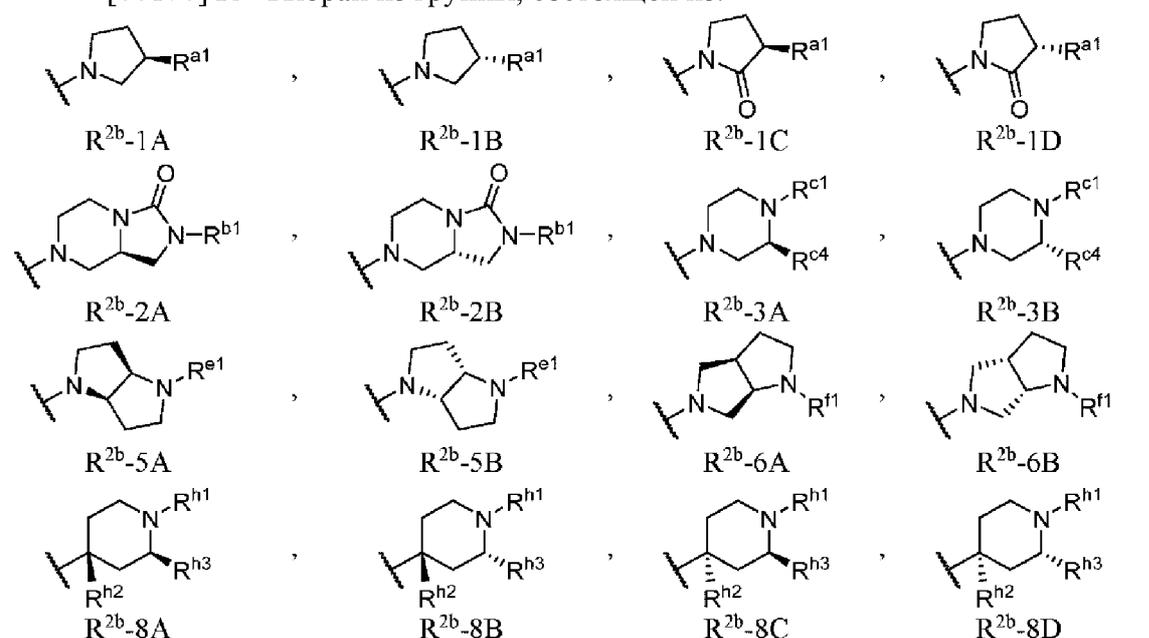
[00166] R^{x1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

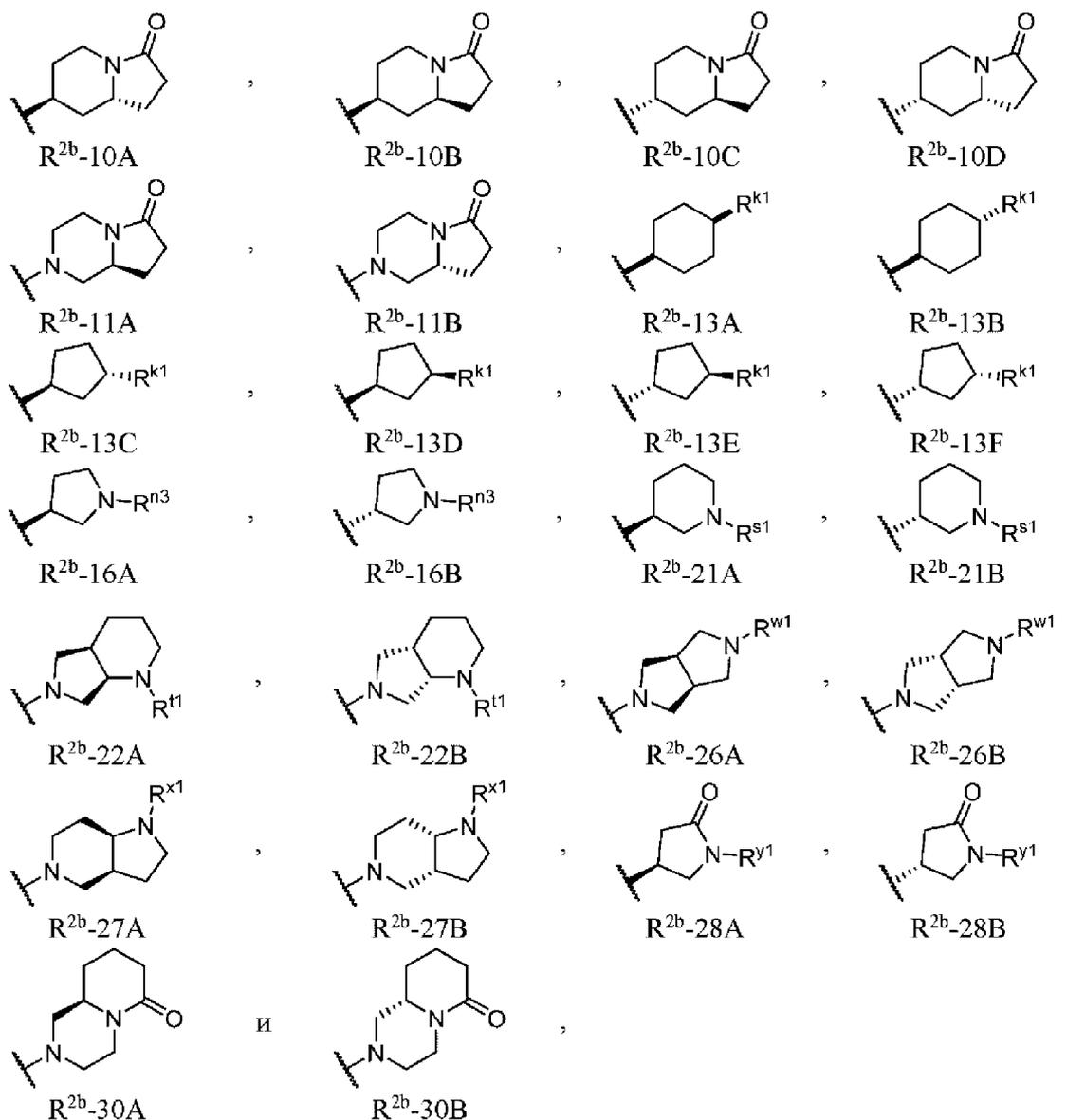
[00167] R^{y1} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила; и

[00168] R^{z1} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00169] В другом варианте осуществления соединения по описанию представляют собой соединения формулы III или формулы III-A, где:

[00170] R^{2b} выбран из группы, состоящей из:





или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00171] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-1} , R^{2b-1A} , R^{2b-1B} , R^{2b-1C} или R^{2b-1D} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{a1} представляет собой $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$. В другом варианте осуществления, R^{a1} представляет собой $-NR^{5a}R^{5b}$. В другом варианте осуществления, R^{a1} представляет собой $-NR^{5a}$, R^{5b} и R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила. В другом варианте осуществления, R^{a1} необязательно замещен 4-10-членным гетероцикло.

[00172] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-2} , R^{2b-2A} или R^{2b-2B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{b1} представляет собой C_1 - C_4 алкил.

[00173] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-3} , R^{2b-3A} или R^{2b-3B} .

3A или R^{2b} -3B, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{c1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$. В другом варианте осуществления, каждый из R^{c2} и R^{c3} представляет собой водород. В другом варианте осуществления, R^{c2} и R^{c3} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $C(=O)$. В другом варианте осуществления, R^{c4} представляет собой водород. В другом варианте осуществления, m равно 1.

[00174] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-4} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{d1} представляет собой $C(=O)R^{4c}$. В другом варианте осуществления, каждый из R^{d2} и R^{d3} представляет собой водород или фтор.

[00175] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-5} , R^{2b-5A} или R^{2b-5B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{e1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$.

[00176] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-6} , R^{2b-6A} или R^{2b-6B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{f1} представляет собой $C(=O)R^{4c}$.

[00177] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-7} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{g1} представляет собой $C(=O)R^{4c}$.

[00178] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-8} , R^{2b-8A} , R^{2b-8B} , R^{2b-8C} или R^{2b-8D} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{h1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$. В другом варианте осуществления, R^{h2} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_3 алкила. В другом варианте осуществления, R^{h3} представляет собой водород.

[00179] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-9} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00180] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b-10} , R^{2b-10A} , R^{2b-10B} , R^{2b-10C} и R^{2b-10d} или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00181] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b-11} , R^{2b-11A} и R^{2b-11B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00182] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют

их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00195] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-25} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00196] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b-26} , R^{2b-26A} и R^{2b-26B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00197] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b-27} , R^{2b-27A} и R^{2b-27B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00198] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b-28} , R^{2b-28A} и R^{2b-28B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00199] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-29} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00200] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-30} , R^{2b-30A} или R^{2b-30B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00201] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2b} представляет собой любую одну или несколько групп R^{11a} , представленных в связи с формулой **IV**, см. ниже, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00202] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{4c} представляет собой C_1 - C_4 алкил, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

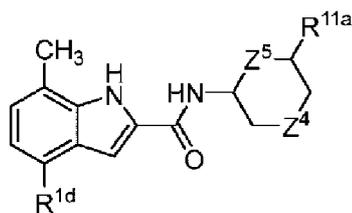
[00203] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и хлора, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00204] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2d} представляет собой водород, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00205] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** в любом из описанных выше вариантов осуществления, где A^1 и A^2 представляют собой $-C(H)=$; R^{2e} представляет собой водород; и R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода и галогена, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00206] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **III** или формулы **III-A**, где R^{2d} представляет собой фтор, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00207] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **IV**:



IV,

в которой:

[00208] Z^4 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-C(R^{28a})(R^{28b})-$ и $-N(R^{23})-$; или Z^4 отсутствует;

[00209] Z^5 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CH_2CH_2-$;

[00210] R^{11a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного гетероарила и $-N(R^{12b})C(=O)R^{13c}$;

[00211] R^{12b} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила и гетероцикло;

[00212] R^{13c} выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, (алкокси)алкила, (гидрокси)алкила, (циано)алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного гетероцикло, amino, (амино)алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси;

[00213] R^{23} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила;

[00214] R^{28a} и R^{28b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила и галогена; и

R^{1d} такой, как определено для формулы **I**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00215] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **IV**, где Z^4 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-CH_2-$; или Z^4 отсутствует, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00216] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **IV**, где:

[00217] Z^4 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-CH_2-$; или Z^4 отсутствует;

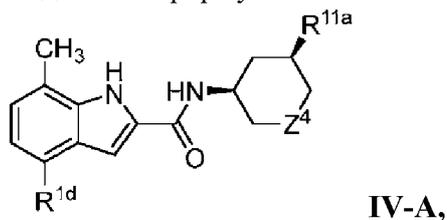
[00218] Z^5 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CH_2CH_2-$;

[00219] R^{13c} выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, (алкокси)алкила, (гидрокси)алкила, (циано)алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного гетероцикло, и

[00220] R^{1d} такой, как определено для формулы **I**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

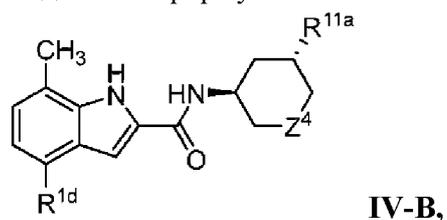
[00221] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют

собой соединения формулы **IV-A**:



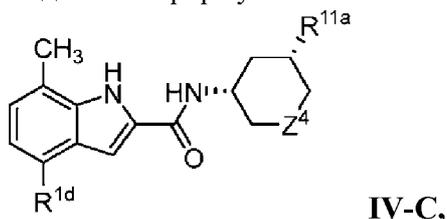
или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^{1d} , R^{11a} и Z^4 имеют значения, определенные в связи с формулой **IV**.

[00222] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **IV-B**:



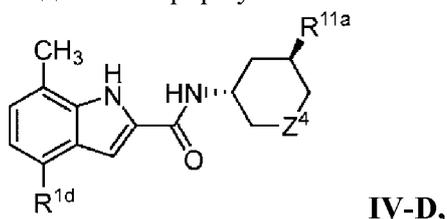
или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^{1d} , R^{11a} и Z^4 имеют значения, определенные в связи с формулой **IV**.

[00223] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **IV-C**:



или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^{1d} , R^{11a} и Z^4 имеют значения, определенные в связи с формулой **IV**.

[00224] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **IV-D**:



или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, где R^{1d} , R^{11a} и Z^4 имеют значения, определенные в связи с формулой **IV**.

[00225] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где:

[00226] R^{11a} выбран из группы, состоящей из: (A) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (B) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из $-N(R^{12a})C(=O)R^{13a}$; -

$C(=O)R^{13b}$; C_1-C_4 алкила; $(C_1-C_4$ алкокси) C_1-C_4 алкила; (гидрокси) C_1-C_4 алкила; C_1-C_4 галогеналкила; amino; гидрокси; $-N(R^{12a})S(=O)_2R^{24}$; $-S(=O)_2R^{24}$; незамещенного C_3-C_6 циклоалкила; замещенного C_3-C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_4 алкила, amino и (amino) C_1-C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1-C_4 алкила; (C) незамещенного 5-10-членного гетероарила; (D) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила и (amino)алкила; (E) C_1-C_6 алкила; и (F)- $N(R^{12b})C(=O)R^{13c}$;

[00227] R^{12a} и R^{12b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_4 алкила, $(C_1-C_4$ алкокси) C_1-C_4 алкила и (гидрокси) C_1-C_4 алкила;

[00228] R^{13a} , R^{13b} и R^{13c} каждый независимо выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила; C_1-C_6 галогеналкила; незамещенного C_3-C_6 циклоалкила; C_1-C_6 алкокси; $(C_1-C_4$ алкокси) C_1-C_4 алкила; (гидрокси) C_1-C_4 алкила; (циано)алкила; незамещенного C_6-C_{10} арила; замещенного C_6-C_{10} арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1-C_4 алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1-C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1-C_4 алкила; amino; (amino)алкила; $(C_3-C_6$ циклоалкил)окси; и (4-8-членного гетероцикло)окси; и

[00229] R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1-C_4 алкила и (гидрокси) C_1-C_4 алкила.

[00230] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где Z^4 представляет собой $-C(R^{28a})(R^{28b})-$; и R^{28a} и R^{28b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, C_1-C_4 алкила и фтора, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00231] В другом варианте осуществления соединения по описанию представляют собой соединения формулы **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где Z^4 представляет собой $-C(R^{28a})(R^{28b})-$; R^{28a} представляет собой водород; и R^{28b} выбран из группы, состоящей из C_1-C_4 алкила и фтора, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

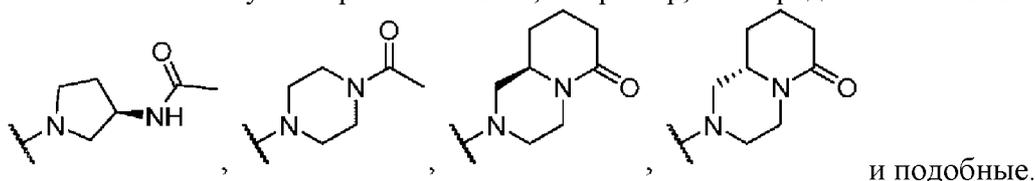
[00232] В другом варианте осуществления соединения по описанию представляют собой соединения формулы **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где Z^4 представляет собой $-C(R^{28a})(R^{28b})-$; и R^{28a} и R^{28b} независимо представляют собой C_1-C_4 алкил, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00233] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие формулы **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где Z^4 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-CH_2-$ и $-N(R^{23})$, или Z^4 отсутствует, или их фармацевтически

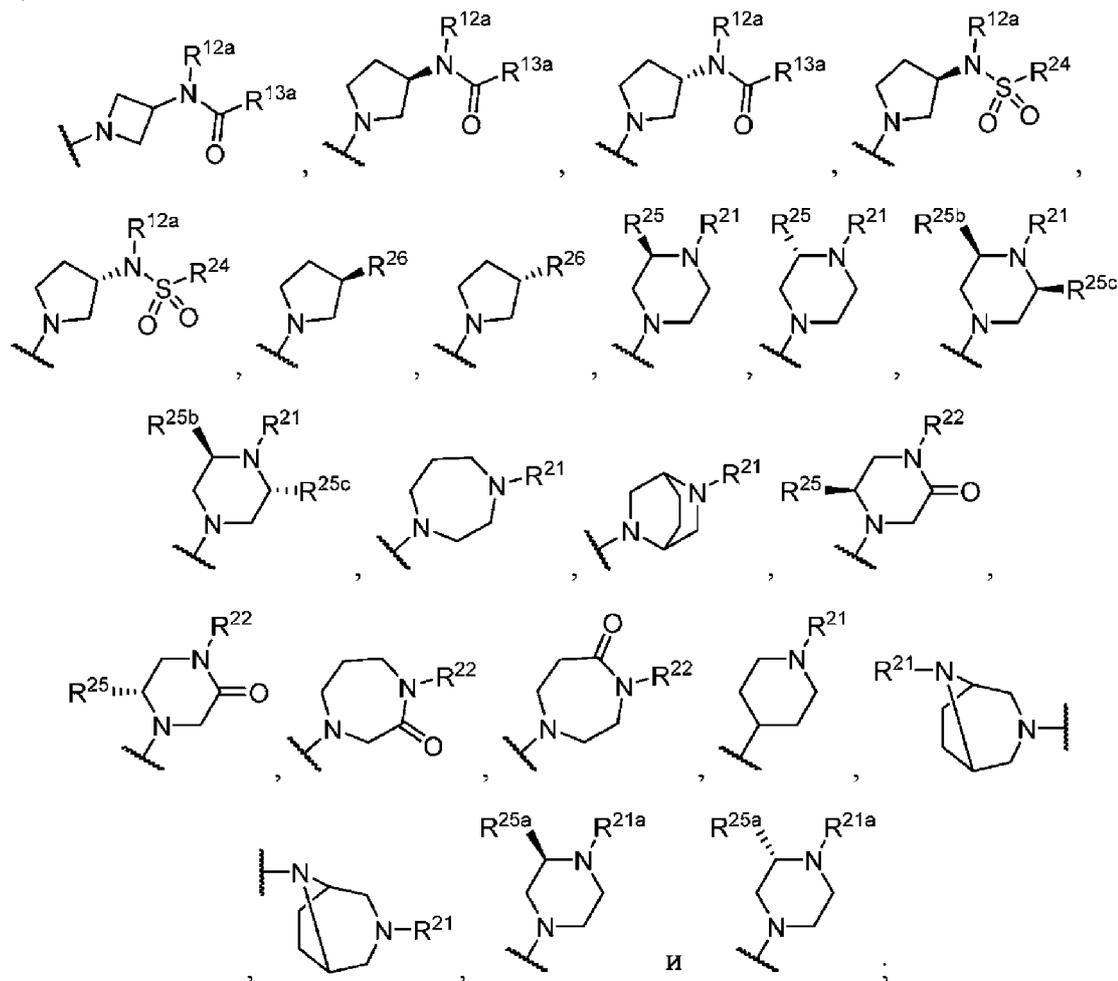
приемлемую соль или сольват.

[00234] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где Z^4 представляет собой $-CH_2-$, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00235] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы через атом азота, например, R^{11a} представляет собой



[00236] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



[00237] R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_3 алкила, $(C_1-C_4$ алкокси) C_1-C_4 алкила; и (гидрокси) C_1-C_4 алкила;

[00238] R^{13a} выбран из группы, состоящей из C_1-C_4 алкила; амина; незамещенного

C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющий один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_4 алкила, амино и (амино) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (гидроксигруппа) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из амино, гидроксигруппы и C_1 - C_4 алкила;

[00239] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; амино; C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидроксигруппа) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (амино)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_4 алкила, амино и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из амино, гидроксигруппы и C_1 - C_4 алкила; (C_3 - C_6 циклоалкил)окси; и (4-8-членный гетероцикло)окси;

[00240] R^{21} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)R^{13b}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, незамещенного 4-14-членного гетероцикло и $-S(=O)_2R^{24}$;

[00241] R^{22} представляет собой C_1 - C_4 алкил; незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил; замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, имеющий один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C_1 - C_4 алкила, амино и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенный 4-14-членный гетероцикло; и замещенный 4-14-членный гетероцикло, имеющий один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из амино, гидроксигруппы и C_1 - C_4 алкила;

[00242] R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидроксигруппа) C_1 - C_4 алкила;

[00243] R^{25} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила;

[00244] R^{25b} и R^{25c} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила;

[00245] R^{26} выбран из группы, состоящей из незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из амино, гидроксигруппы и C_1 - C_4 алкила; и

[00246] R^{21a} и R^{25a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикло или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00247] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из:

где:

[00248] R^{27a} и R^{27b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

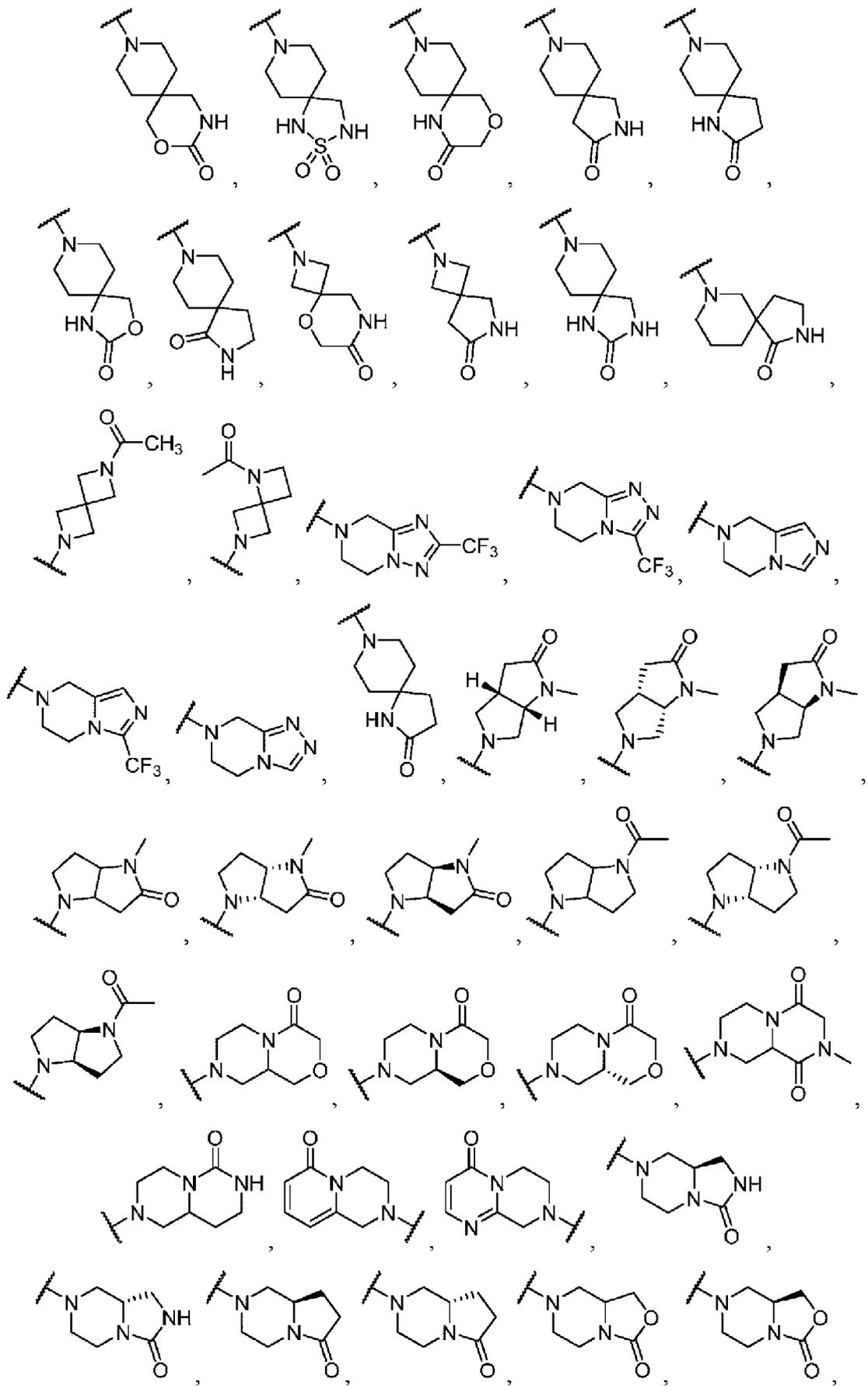
[00249] R^{27c} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)R^{13b}$; C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_4 галогеналкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; и $-S(=O)_2R^{24}$;

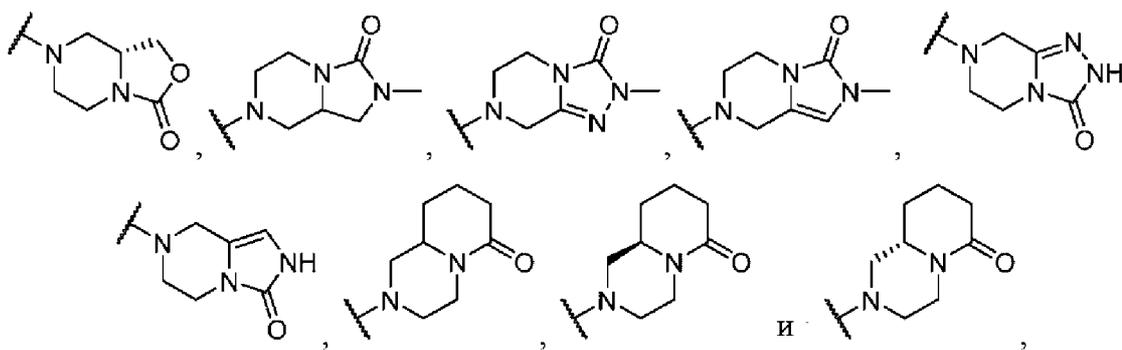
[00250] R^{27d} выбран из группы, состоящей из водорода; C_1 - C_4 алкила; и C_1 - C_4 галогеналкила;

[00251] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (амино)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (C_3 - C_6 циклоалкил)окси; и (4-8-членный гетероцикло)окси; и

[00252] R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00253] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из

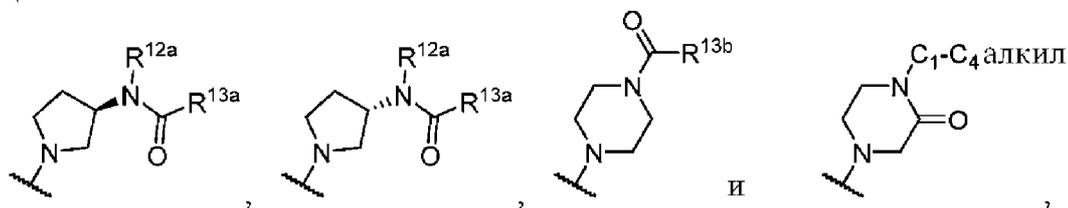




или их фармацевтически приемлемую соль или сольват

[00254] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из $N(R^{12a})C(=O)R^{13a}$, $-C(=O)R^{13b}$ и C_1-C_4 алкила; незамещенного 5-10-членного гетероарила; и замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена и C_1-C_4 алкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00255] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:

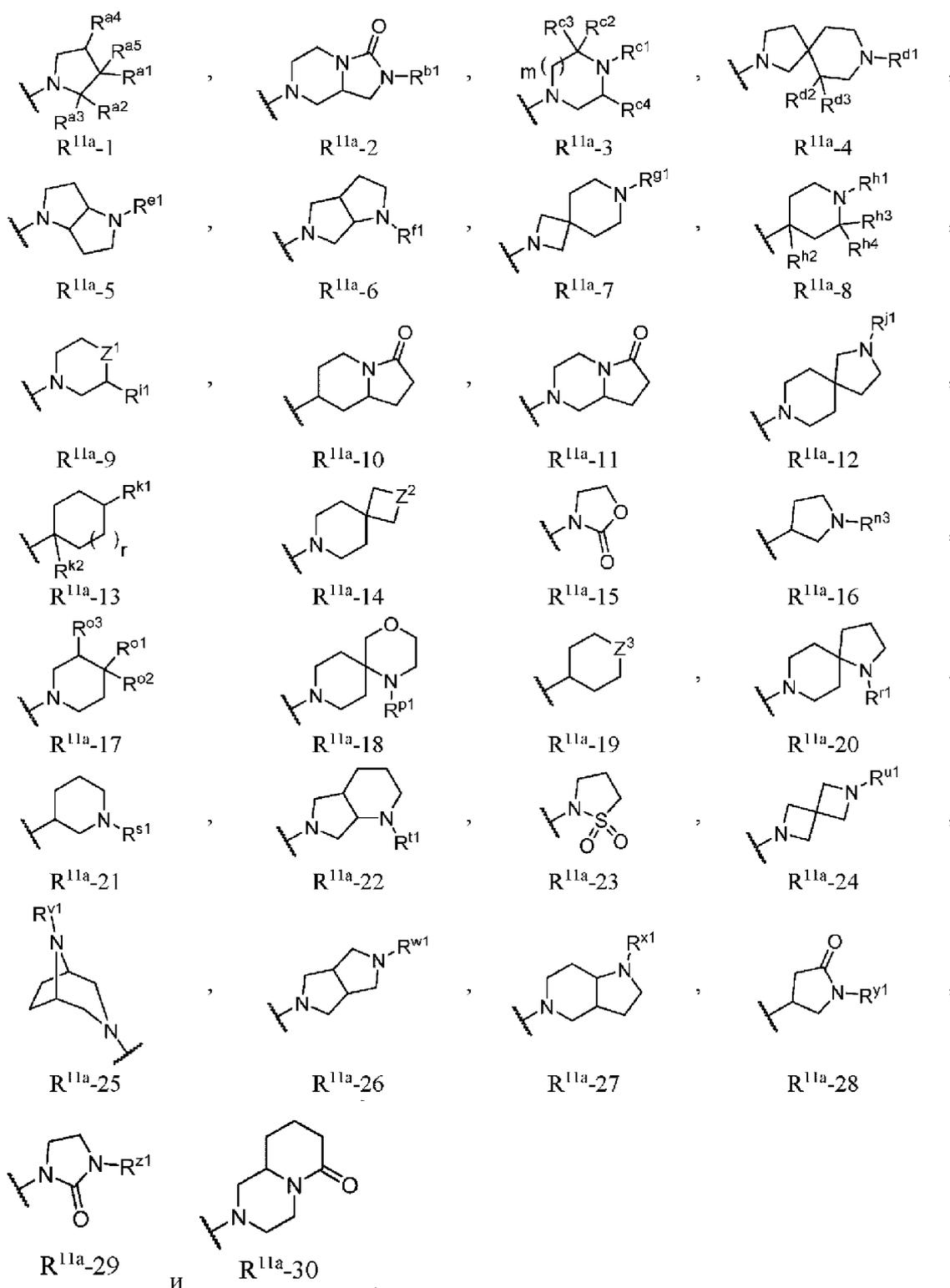


или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_3 алкила; R^{13a} представляет собой C_1-C_4 алкил; и R^{13b} представляет собой C_1-C_4 алкил или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; R^{13a} представляет собой метил; и R^{13b} представляет собой метил, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00256] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой любую одну или несколько групп R^{2b} , представленных в связи с формулой **III**, см. выше, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00257] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где:

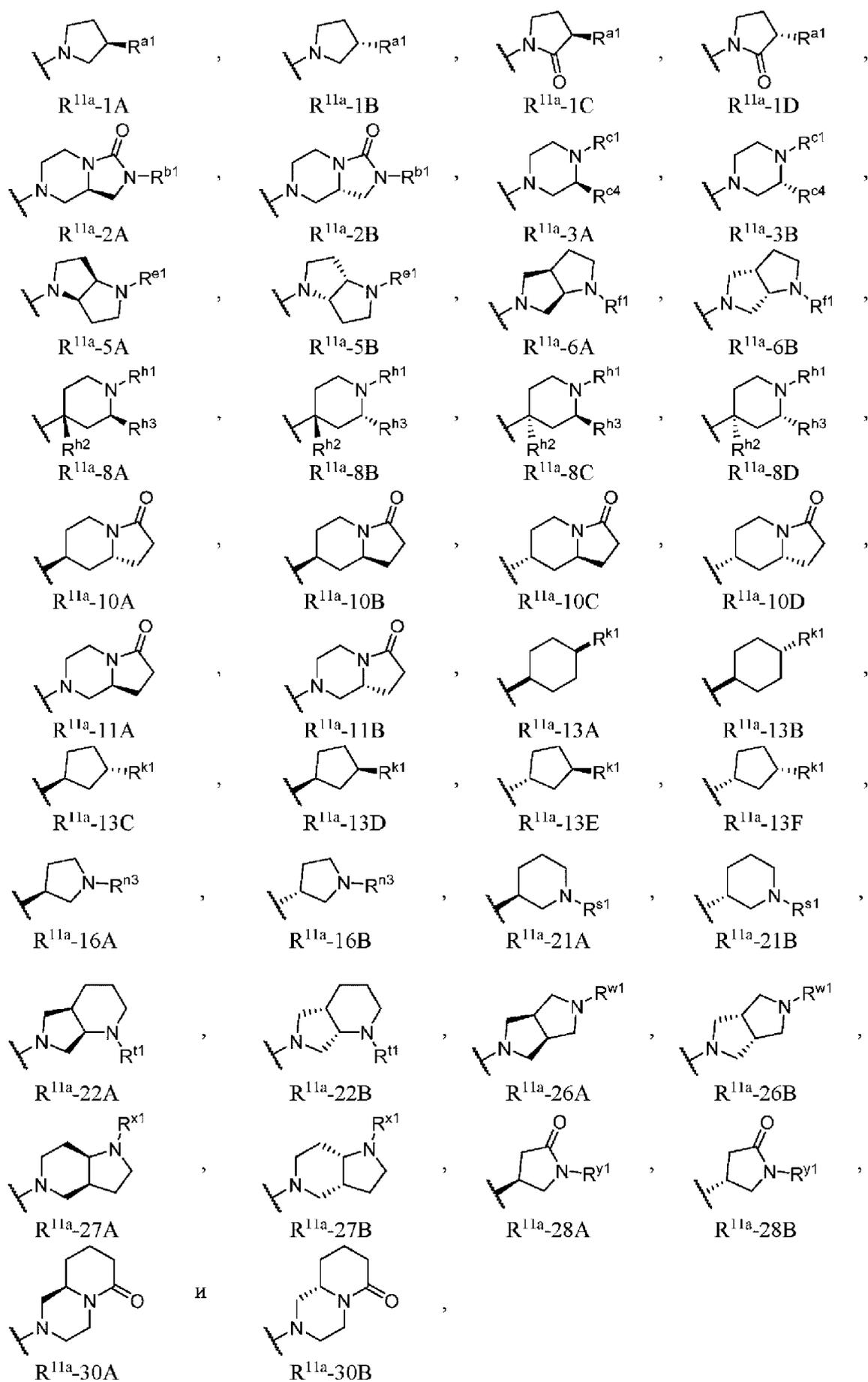
[00258] R^{11a} выбран из группы, состоящей из:



[00259] и R^{a1} , R^{a2} , R^{a3} , R^{a4} , R^{a5} , R^{b1} , R^{c1} , R^{c2} , R^{c3} , R^{c4} , m , R^{d1} , R^{d2} , R^{d3} , R^{e1} , R^{f1} , R^{g1} , R^{h1} , R^{h2} , R^{h3} , R^{h4} , R^{i1} , Z^1 , R^{j1} , R^{k1} , R^{k2} , r , Z^2 , R^{n3} , R^{o1} , R^{o2} , R^{o3} , R^{p1} , Z^3 , R^{r1} , R^{s1} , R^{t1} , R^{u1} , R^{v1} , R^{w1} , R^{x1} , R^{y1} и R^{z1} имеют значения, определенные в связи с формулой III; или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00260] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения любой из формул IV, IV-A, IV-B, IV-C или IV-D, где:

[00261] R^{11a} выбран из группы, состоящей из:



[00262] и R^{a1}, R^{a5}, R^{b1}, R^{e1}, R^{f1}, R^{h1}, R^{h2}, R^{h3}, R^{k1}, Rⁿ³, R^{s1}, R^{t1}, R^{w1}, R^{x1} и R^{y1} имеют

значения, определенные в связи с формулой **III**; или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00263] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-1} , R^{11a-1A} , R^{11a-1B} , R^{11a-1C} или R^{11a-1D} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{11a} представляет собой $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$. В другом варианте осуществления, R^{11a} представляет собой $-NR^{5a}R^{5b}$. В другом варианте осуществления, R^{11a} представляет собой $-NR^{5a}$, R^{5b} и R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила. В другом варианте осуществления, R^{a1} необязательно замещен 4-10-членным гетероцикло.

[00264] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-2} , R^{11a-2A} или R^{11a-2B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{b1} представляет собой C_1 - C_4 алкил.

[00265] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-3} , R^{11a-3A} или R^{11a-3B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{c1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$. В другом варианте осуществления, каждый из R^{c2} и R^{c3} представляет собой водород. В другом варианте осуществления, R^{c2} и R^{c3} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $C(=O)$. В другом варианте осуществления, R^{c4} представляет собой водород. В другом варианте осуществления, m равно 1.

[00266] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-4} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{d1} представляет собой $C(=O)R^{4c}$. В другом варианте осуществления, каждый из R^{d2} и R^{d3} представляет собой водород или фтор.

[00267] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-5} , R^{11a-5A} или R^{11a-5B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{e1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$.

[00268] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-6} , R^{11a-6A} или R^{11a-6B} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{f1} представляет собой $C(=O)R^{4c}$.

[00269] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-7} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{g1} представляет собой $C(=O)R^{4c}$.

[00270] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-8} , R^{11a-8A} , R^{11a-8B} , R^{11a-8C} или R^{11a-8D} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{h1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$. В другом варианте осуществления, R^{h2} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_3 алкила. В другом варианте осуществления, R^{h3} представляет собой водород.

[00271] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-9} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00272] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из R^{11a-10} , $R^{11a-10A}$, $R^{11a-10B}$, $R^{11a-10C}$ и $R^{11a-10D}$, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00273] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из R^{11a-11} , $R^{11a-11A}$ и $R^{11a-11B}$, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00274] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-12} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{j1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$.

[00275] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из R^{11a-13} , $R^{11a-13A}$, $R^{11a-13B}$, $R^{11a-13C}$, $R^{11a-13D}$, $R^{11a-13E}$ и $R^{11a-13F}$, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00276] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-14} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00277] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-15} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00278] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из R^{11a-16} , $R^{11a-16A}$ и $R^{11a-16B}$, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте осуществления, R^{n3} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$.

[00279] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-17} , или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

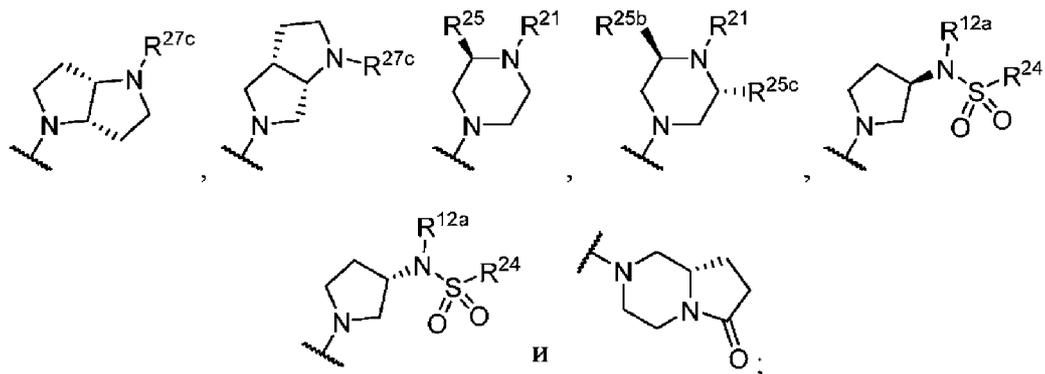
представляет собой R^{11a}-29, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00292] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a}-30, R^{11a}-30A или R^{11a}-30B, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00293] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где:

[00294] Z⁴ представляет собой -CH₂-;

[00295] R^{11a} выбран из группы, состоящей из:



[00296] R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₃ алкила;

[00297] R²¹ представляет собой -C(=O)R^{13b};

[00298] R^{27c} представляет собой -C(=O)R^{13b};

[00299] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄ алкила и (гидрокси)C₁-C₄ алкила;

[00300] R²⁴ представляет собой C₁-C₄ алкил;

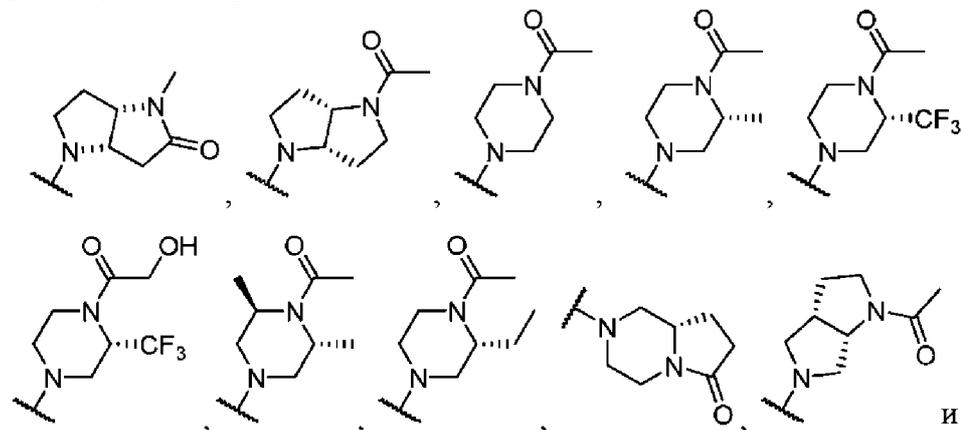
[00301] R²⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ галогеналкила; и

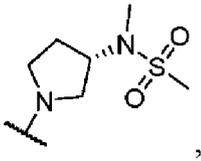
[00302] R^{25b} и R^{25c} независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ галогеналкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00303] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где:

[00304] Z⁴ представляет собой -CH₂-; и

[00305] R^{11a} выбран из группы, состоящей из:



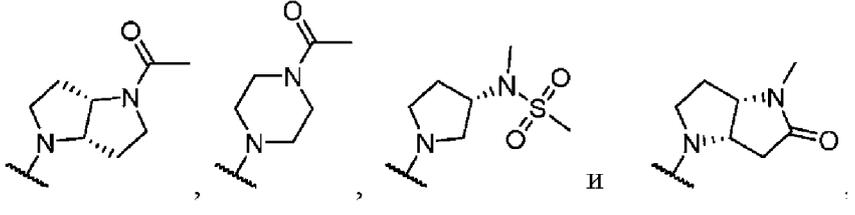


или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00306] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где:

[00307] Z^4 представляет собой $-CH_2-$; и

[00308] R^{11a} выбран из группы, состоящей из:

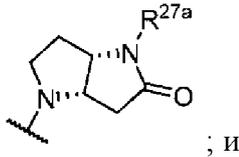


или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00309] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где:

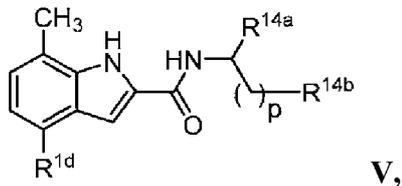
[00310] Z^4 представляет собой $-CH_2-$;

[00311] R^{11a} представляет собой:



R^{27a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват. В другом варианте R^{27a} представляет собой метил.

[00312] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **V**:



в которой:

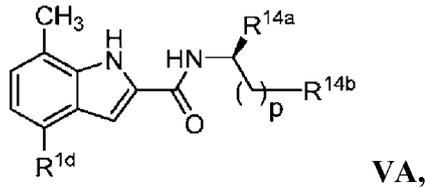
[00313] R^{14a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила и необязательно замещенного гетероарила;

[00314] R^{14b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила и карбоксамидо; и

[00315] p равно 0, 1, 2 или 3; или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

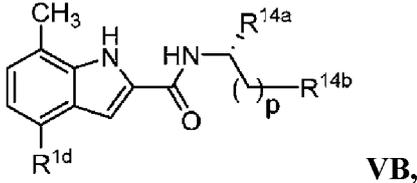
[00316] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют

собой соединения формулы **VA**:



где R^{1d} , R^{14a} , R^{14d} и p имеют значения, определенные для формулы **V**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00317] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **VB**:



где R^{1d} , R^{14a} , R^{14d} и p имеют значения, определенные для формулы **V**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00318] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **V**, **VA** или **VB**, где:

[00319] R^{14a} выбран из группы, состоящей из (A) незамещенного 5-10-членного гетероарила; (B) замещенного 5- или 10-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из (i) галогена; (ii) C_1 - C_4 алкила; (iii) C_1 - C_4 алкокси; (iv) (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; (v) (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; (vi) $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$; (vii) незамещенного 5-10-членного гетероарила; (viii) замещенного 5- или 10-членного гетероарила, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, (3-8-членного гетероцикло) C_1 - C_4 алкила, 5-9-членного гетероарила и $NR^{15e}R^{15f}$; (ix) $-OR^{16}$; (x) незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; (xi) замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$; (xii) циано; (xiii) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (xiv) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; (xv) (карбокси) C_1 - C_4 алкила; (xvi) (карбоксамидо) C_1 - C_4 алкил; и (xvii) карбокси; и (C) C_1 - C_6 алкила;

[00320] R^{14b} выбран из группы, состоящей из: (A) незамещенного 5-10-членного гетероарила; (B) замещенного 5- или 10-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила; (C) незамещенного C_6 - C_{10} арила; (D) замещенного C_6 - C_{10} арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила и (3-8-членного гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; (E) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (F) замещенного

4-14-членного гетероцикло, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы и C_1-C_4 алкила; (G) $-C(=O)NR^{15c}R^{15d}$; (H) незамещенного C_3-C_6 циклоалкила; и (I) C_1-C_6 алкила;

[00321] p равно 0, 1, 2 или 3;

[00322] R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из группы, состоящей из: (A) водорода; (B) C_1-C_6 алкила; (C) C_1-C_6 галогеналкила; (D) $(C_1-C_4$ алкокси) C_1-C_4 алкила; (E) (гидроксигруппы) C_1-C_4 алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C_6-C_{10} арила; (H) замещенного C_6-C_{10} арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, гидроксигруппы и C_1-C_4 алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, гидроксигруппы и C_1-C_4 алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из аминогруппы, гидроксигруппы и C_1-C_4 алкила; (M) незамещенного C_3-C_8 циклоалкила; и (N) замещенного C_3-C_8 циклоалкила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и $-NR^{15g}R^{15h}$; или

[00323] R^{15a} и R^{15b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[00324] R^{15c} и R^{15d} независимо выбраны из группы, состоящей из: (A) водорода; (B) C_1-C_6 алкила; (C) C_1-C_6 галогеналкила; (D) $(C_1-C_4$ алкокси) C_1-C_4 алкила; (E) (гидроксигруппы) C_1-C_4 алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C_6-C_{10} арила; (H) замещенного C_6-C_{10} арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, гидроксигруппы и C_1-C_4 алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, гидроксигруппы и C_1-C_4 алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из аминогруппы, гидроксигруппы и C_1-C_4 алкила; (M) незамещенного C_3-C_8 циклоалкила; и (N) замещенного C_3-C_8 циклоалкила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила и $-NR^{15g}R^{15h}$; или

[00325] R^{15c} и R^{15d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[00326] R^{15e} и R^{15f} независимо выбраны из группы, состоящей из: (A) водорода; (B) C_1-C_6 алкила; (C) C_1-C_6 галогеналкила; (D) $(C_1-C_4$ алкокси) C_1-C_4 алкила; (E) (гидроксигруппы) C_1-C_4 алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C_6-C_{10} арила; (H) замещенного C_6-C_{10} арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, аминогруппы, гидроксигруппы и C_1-C_4 алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два,

три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄ алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄ алкила; (M) незамещенного C₃-C₈ циклоалкила; и (N) замещенного C₃-C₈ циклоалкила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила и -NR^{15g}R^{15h}; или

[00327] R^{15e} и R^{15f} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[00328] R^{15g} и R^{15h} независимо выбраны из группы, состоящей из: (A) водорода; (B) C₁-C₆ алкила; (C) C₁-C₆ галогеналкила; (D) C₁-C₆ алкокси; (E) (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила; (F) (гидроксид)C₁-C₄ алкила; (G) (циано)алкила; (H) незамещенного C₆-C₁₀ арила; (I) замещенного C₆-C₁₀ арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄ алкила; (J) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (K) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄ алкила; (L) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (M) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄ алкила; (N) незамещенного C₃-C₈ циклоалкила; и (O) замещенного C₃-C₈ циклоалкила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила и -NR^{15g}R^{15h}; или

[00329] R^{15g} и R^{15h} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[00330] R¹⁶ представляет собой (амино)(гидроксид)C₁-C₄ алкил;

[00331] R^{17a} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила;

[00332] R^{18a} выбран из группы, состоящей из: (A) C₁-C₆ алкила; (B) C₁-C₆ галогеналкила; (C) C₁-C₆ алкокси; (D) (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила; (E) (гидроксид)C₁-C₄ алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C₆-C₁₀ арила; (H) замещенного C₆-C₁₀ арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄ алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄ алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄ алкила; (M) незамещенного C₃-C₈ циклоалкила; и (N) замещенного C₃-C₈ циклоалкила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄ алкила,

[00333] или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00334] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **V**, **VA** или **VB**, где R^{14a} выбран из группы, состоящей из незамещенного 5-10-членного гетероарила; и замещенного 5- или 10-членного гетероарила, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_4 алкокси; (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; $C(=O)NR^{15a}R^{15b}$; незамещенного 5-10-членного гетероарила; замещенного 5- или 10-членного гетероарила, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила, 5-9-членного гетероарила и $NR^{15e}R^{15f}$; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; и замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00335] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **V**, **VA** или **VB**, где R^{14a} представляет собой замещенный пиридил, имеющий один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_4 алкокси; (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$; незамещенного 5-10-членного гетероарила; замещенного 5-10-членного гетероарила, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила, 5-9-членного гетероарила и $NR^{15e}R^{15f}$; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; и замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00336] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **V**, **VA** или **VB**, где R^{14b} выбран из группы, состоящей из незамещенного 5-10-членного гетероарила; замещенного 5-10-членного гетероарила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила; незамещенного C_6 - C_{10} арила; замещенного C_6 - C_{10} арила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членный гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из гидроксидной, аминной и C_1 - C_4 алкила; и незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

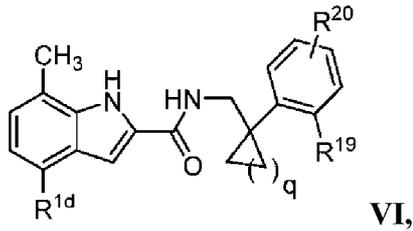
[00337] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения любой из формул **V**, **VA** или **VB**, где R^{14b} выбран из группы, состоящей из незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила; незамещенного фенила; замещенного фенила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из

группы, состоящей из C₁-C₄ алкила и (3-8-членный гетероцикло)C₁-C₄ алкила; и незамещенного C₃-C₆ циклоалкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00338] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **V**, **VA** или **VB**, где *p* равно 0, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00339] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения, имеющие любую из формул **V**, **VA** или **VB**, где *p* равно 1, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00340] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **VI**:



в которой:

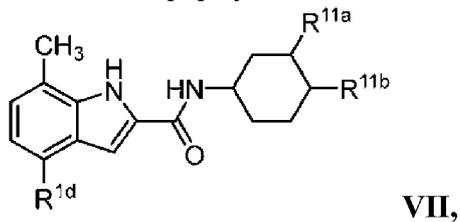
[00341] R¹⁹ выбран из группы, состоящей из незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из амино, гидроксид и C₁-C₄ алкила;

[00342] R²⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁-C₄ алкила; и

[00343] *q* равно 1, 2 или 3, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00344] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **VI**, где *q* равно 1.

[00345] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **VII**:

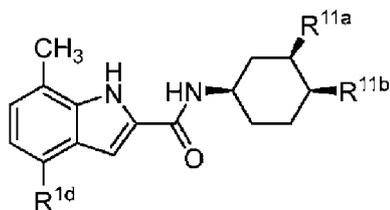


[00346] в которой:

[00347] R^{11b} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄ алкила, галогена и C₁-C₄ галогеналкила; и

[00348] R^{1d} и R^{11a} имеют значения, определенные для формулы **IV**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

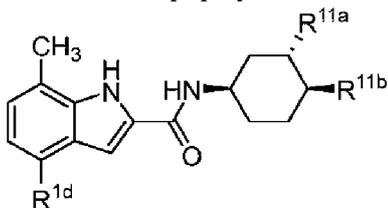
[00349] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **VII-A**:



VII-A,

где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} имеют значения, определенные для формулы VII, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

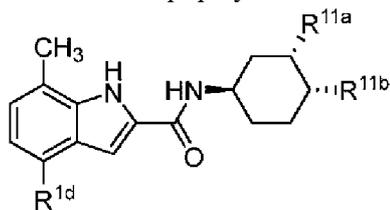
[00350] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы VII-B:



VII-B,

где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} имеют значения, определенные для формулы VII, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

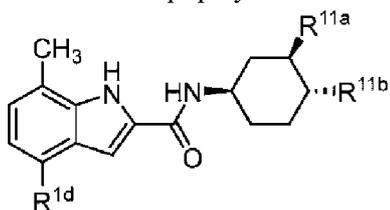
[00351] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы VII-C:



VII-C,

где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} имеют значения, определенные для формулы VII, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

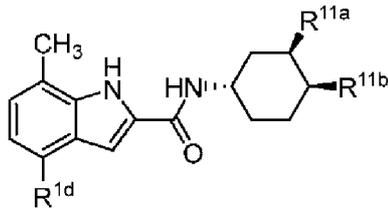
[00352] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы VII-D:



VII-D,

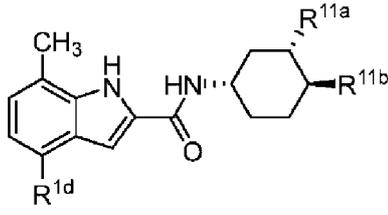
где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} имеют значения, определенные для формулы VII, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00353] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы VII-E:



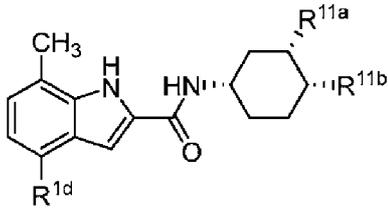
где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} имеют значения, определенные для формулы **VII**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00354] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **VII-F**:



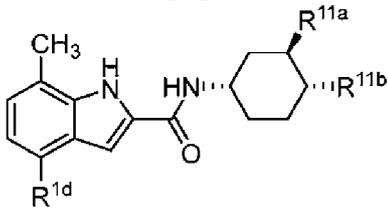
где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} имеют значения, определенные для формулы **VII**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00355] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **VII-G**:



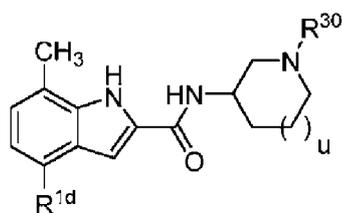
где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} имеют значения, определенные для формулы **VII**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00356] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **VII-H**:



где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} имеют значения, определенные для формулы **VII**, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00357] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы **VIII**:



VIII,

в которой:

[00358] R^{30} выбран из группы, состоящей из водорода; C_1 - C_6 алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; $-C(=O)R^{13b}$ и $-S(=O)_2R^{24}$;

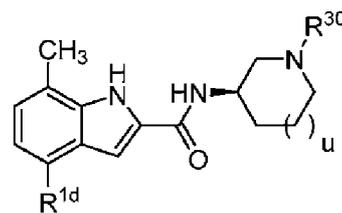
[00359] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino; C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (амино)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членный гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (C_3 - C_6 циклоалкил)окси; и (4-8-членный гетероцикло)окси;

[00360] R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

[00361] u равно 0, 1, 2 или 3; и

[00362] R^{1d} такой, как определено для формулы I, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

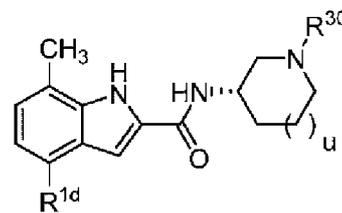
[00363] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы VIII-A:



VIII-A,

где R^{1d} , R^{30} и u имеют значения, определенные для формулы VIII, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00364] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения формулы VIII-B:



VIII-B,

где R^{1d} , R^{30} и u имеют значения, определенные для формулы VIII, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00365] В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения таблицы 1 и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты. Химические названия соединений таблицы 1 были созданы с помощью Chemdraw® Professional версии 17.0.0.206. Масс-спектроскопия и биологические данные типовых соединений по настоящему описанию представлены в таблице 1В и/или WO 2020/037079 и/или WO 2021/168313. В другом варианте осуществления, соединения по описанию представляют собой соединения таблицы 1В и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты. Биологические данные в таблице 1В были получены в соответствии с протоколами, описанными в ПРИМЕРАХ 11 и 12 WO 2020/037079.

[00366] В другом варианте осуществления, соединения по описанию выбраны из группы, состоящей из соединений №№ 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 824, 828, 839, 870, 922, 930, 942, 995, 1007, 1025, 1043, 1044, 1045, 1048, 1051, 1055, 1070, 1078, 1083, 1097, 1117, 1138, 1180, 1184 и 1192, и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов. В другом варианте осуществления, соединения по описанию выбраны из группы, состоящей из соединений №№ 15, 922, 930, 942, 1055, 1070, 1117, 1180, 1184 и 1192, и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов. В другом варианте осуществления, соединения по описанию выбраны из группы, состоящей из соединений №№ 1228, 1229, 1230, 1231, 1232, 1233, 1234 и 1235, и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

[00367] В другом варианте осуществления, соединения по описанию выбраны из группы, состоящей из соединений №№ 15, 942, 1184 и 1232, и их фармацевтически приемлемых солей или сольватов.

[00368] В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой Соединение № 15. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой Соединение № 1228. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой Соединение № 1229. В неограничивающем -варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой Соединение № 1230. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой Соединение № 1231. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой Соединение № 1232. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой Соединение № 1233. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой Соединение № 1234. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой Соединение № 1235. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сольват Соединения № 15. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сольват Соединения № 1228. В неограничивающем варианте

осуществления, соединение по описанию представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сольват Соединения № 1229. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сольват Соединения № 1230. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сольват соединения. № 1231. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сольват Соединения № 1232. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сольват Соединения № 1233. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сольват Соединения № 1234. В неограничивающем варианте осуществления, соединение по описанию представляет собой фармацевтически приемлемую соль или сольват Соединения № 1235.

Таблица 1

№ соед.	Химическое наименование
1	4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-(N-метилацетидамо)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
2	4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-(2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-a]пиазин-7(1H)-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
3	N-(3-(3-(диметиламино)-2-оксопирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
4	N-(3-(3-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
5	N-(3-(8-ацетил-2,8-дизаспира[4.5]декан-2-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
6	N-(3-(3-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
7	N-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
8	N-(3-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
9	N-(3-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
10	N-(3-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

11	4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-морфолинопирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
12	4-фтор-N-(3-фтор-5-(4-(2-метоксиацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
13	N-(3-(4-ацетилгексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
14	N-(3-(1-ацетилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
15	N-((1R,3S)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
16	4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-(2-(гидроксиметил)морфолино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
17	4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
18	4-фтор-N-(3-фтор-5-(2-оксо-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
19	N-(3-(7-ацетил-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
20	4-фтор-N-(3-фтор-5-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
21	4-фтор-N-(3-фтор-5-(4-метил-5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
22	N-(3-хлор-5-(3-морфолинопирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
23	N-(3-(1-ацетил-4-метилпиперидин-4-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
24	4-фтор-N-(3-фтор-5-(2-(2-гидроксиэтил)морфолино)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
25	N-(3-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
26	4-фтор-N-(3-фтор-5-((7S,8aS)-3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
27	4-фтор-7-метил-N-(3-(6-оксогексагидропирроло[1,2-a]пиазин-2(1H)-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид

28	N-(3-(6,6-дифтор-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
29	N-(3-(3-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
30	N-(3-(2-ацетил-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
31	N-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-хлорфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
32	N-(3-(4-ацетил-3-метилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
34	N-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
35	4-фтор-N-(3-фтор-5-((1s,4s)-4-морфолиноциклогексил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
36	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-пропионилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
37	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
38	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-(N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
39	N-(3-(3-(4-(диметилглицил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
40	N-(3-(7-(2,2-дифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
41	N-(3-(7-(2,2-дифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
42	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-(N-метилацетамидо)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
43	N-(3-(4-(диметилаланил)пиперазин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
44	4-фтор-N-(3-(4-(2-метоксиацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
45	N-(3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

46	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(N-метилацетиламино)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
47	4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-((2-фторэтил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
48	4-фтор-N-(3-фтор-5-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
49	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-никотиноилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
50	4-фтор-N-(3-(2-(2-гидроксиэтил)морфолино)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
51	4-фтор-7-метил-N-(3-((7R,8aR)-3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
52	N-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
53	N-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
54	4-фтор-7-метил-N-(3-(2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-7(1H)-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
55	N-(3-(4-(диметилкарбамоил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
56	N-(3-(1-ацетилпирролидин-3-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
57	N-(3-(2-окса-7-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
58	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
59	N-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
60	N-(3-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
61	N-(3-((3S,4S)-3-(диметиламино)-4-гидроксипирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
62	N-(3-(4-(диметилглицил)пиперазин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

63	N-(3-(3-(диметиламино)-4-фторпирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
64	4-фтор-7-метил-N-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
65	4-фтор-7-метил-N-(3-(5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
66	4-фтор-7-метил-N-(3-(2-оксооксазолидин-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
68	N-(3-((1r,4r)-4-(диметиламино)циклогексил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
69	N-(3-((1s,4s)-4-(диметиламино)циклогексил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
70	N-(3-(4-(диметилглицил)-3-метилпиперазин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
71	N-(3-(4-ацетил-3-этилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
72	4-фтор-N-(3-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
73	N-(3-(1-ацетилпирролидин-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
74	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-морфолинопирролидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
75	4-фтор-N-(3-(4-(3-метоксипропаноил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
76	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-морфолинопиперидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
77	N-(3-(4-ацетил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
78	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(N-метилацетамидо)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
79	N-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
80	N-(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
81	4-фтор-N-(3-(5-(метоксиметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-7-метил-1H-

	индол-2-карбоксамид
82	4-фтор-N-(7-фторизохинолин-5-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
83	метил 2-(3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)фенил)-2,8- диазаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат
84	N-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)-7-бромо-4-фтор-1H-индол-2- карбоксамид
85	4-фтор-7-метил-N-(2-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-метилпиридин-2- ил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
86	N-(3-(1,8-диазаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2- карбоксамид
87	4-фтор-N-(3-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол- 2-карбоксамид
88	N-(3-(4-этил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2- карбоксамид
89	4-фтор-N-(3-фтор-5-(1'-метил-5'-оксо-[1,3'-бипирролидин]-3-ил)фенил)-7- метил-1H-индол-2-карбоксамид
90	4-фтор-7-метил-N-(3-((7S,8aS)-3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)фенил)-1H- индол-2-карбоксамид
91	N-(3-хлор-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2- карбоксамид
92	4-фтор-N-(3-(4-(2-фторацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2- карбоксамид
93	N-(3-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H- индол-2-карбоксамид
94	(R)-N-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H- индол-2-карбоксамид
95	N-(3-(4-окса-1,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H- индол-2-карбоксамид
96	4-фтор-N-(3-фтор-5-((7R,8aS)-3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)фенил)-7- метил-1H-индол-2-карбоксамид
97	N-(3-((3R,5S)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил- 1H-индол-2-карбоксамид
98	4-фтор-7-метил-N-(3-(2-метил-2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-1H- индол-2-карбоксамид

99	N-(3-(4-(диметиламино)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
100	N-(3-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
101	4-фтор-7-метил-N-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
102	(S)-N-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
103	N-(3-(4,4-бис(гидроксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
104	N-(3-(1-ацетил-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
105	4-фтор-N-(3-фтор-5-((3aS,6aS)-1-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
106	N-(3-хлор-5-((1s,4s)-4-(диметиламино)циклогексил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
107	4-фтор-N-(3-(5-(гидроксиметил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
108	4-фтор-7-метил-N-(3-(оксазол-5-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
109	4-фтор-N-(3-(7-(2-метоксиэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
110	4-фтор-7-метил-N-(3-(2-(2,2,2-трифторэтил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
111	N-(3-((3R,4S)-4-(диметиламино)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
112	метил 2-(3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)фенил)-2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-карбоксилат
113	N-(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
114	4-фтор-N-(3-фтор-5-((8aR)-3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
115	4-фтор-N-(3-(2-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
116	4-фтор-7-метил-N-(3-(пиридин-4-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид

117	N-(3-(4-((диметиламино)метил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
118	4-фтор-7-метил-N-(3-(2-оксопирролидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
119	N-(3-(5-циклопропил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
120	N-(3-хлор-5-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
121	метил 4-(3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
122	4-фтор-N-(3-фтор-5-((3aR,6aR)-1-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
123	N-(3-(1-ацетилпиперидин-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
124	4-фтор-7-метил-N-(3-(октагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
125	N-(3-(1,1-диоксидоизотиазолидин-2-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
126	4-фтор-N-(3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
127	метил 8-(3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)фенил)-2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-карбоксилат
128	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-(метиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
129	4-фтор-7-метил-N-(3-(2-метилморфолино)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
130	4-фтор-N-(3-(3-((2-фторэтил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
131	4-фтор-7-метил-N-((1S,3R)-3-(пиримидин-5-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
132	N-(3-(5-((диметиламино)метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
133	4-фтор-N-(3-(2-(метоксиметил)морфолино)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
134	4-фтор-N-(изохинолин-5-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

135	4-фтор-7-метил-N-(3-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
136	4-фтор-7-метил-N-(4'-(метилсульфонамидометил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
137	4-фтор-7-метил-N-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
138	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(1-метилпиперидин-3-карбонил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
139	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(метилкарбамоил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
140	N-(3-(1-(диметилглицил)пирролидин-3-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
141	N-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
142	N-(3-(1-(2,2-дифторэтил)-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
143	N-(3-(2-циклопропилморфолино)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
144	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(метиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
145	N-(3-хлор-5-(пиримидин-5-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
146	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
147	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-оксопиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
148	4-фтор-N-(3-(3-((2-гидроксиэтил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
149	4-фтор-N-(3-(4-(3-гидроксипропаноил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
150	N-(3-(4-(3-аминопропил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
151	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
152	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-

	индол-2-карбоксамид
153	N-(3-(3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
154	N-(3-((3R,4R)-3-(диметиламино)-4-гидрокси-пирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
155	4-фтор-N-(3-(4-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
156	4-фтор-N-(3-(3-((2-метоксиэтил)(метил)амино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
157	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(пиридин-3-иламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
159	4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-метил-3-морфолинопирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
160	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
161	N-((5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
162	N-(3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
163	N-(3-(8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
164	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-(2-морфолиноэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
165	4-фтор-7-метил-N-(3-(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
166	4-фтор-7-метил-N-(3-((7S,8aR)-3-оксооктагидроиндолизин-7-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
167	N-(3-(2-((диметиламино)метил)морфолино)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
168	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
169	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
170	N-(3-(4-(2-цианоацетил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-

	карбоксамид
171	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метил-1H-имидазол-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
172	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метилоктагидро-5H-пирроло[3,2-c]пиридин-5-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
173	N-(3-(4,4-бис(метоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
174	4-фтор-N-(3-(3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
175	N-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-4-ил)-1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
176	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
177	4-фтор-7-метил-N-(3-(5-оксопирролидин-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
178	N-(3-(3-(азетидин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
179	N-(3-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
180	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
181	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-оксогексагидроимидазо[1,5-a]пиразин-7(1H)-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
182	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метилоктагидро-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-6-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
183	4-фтор-N-(3-фтор-5-(4-метил-3-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
184	N-(3-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
185	N-(5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
186	N-(3-((3R,4S)-4-(диметиламино)-3-фторпиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
187	N-(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-метилфенил)-4-фтор-7-метил-1H-

	индол-2-карбоксамид
188	N-(3-хлор-5-(4-(3-морфолинопропил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
189	N-(3-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
190	N-(3-хлор-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
191	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-метил-2-оксоимидазолидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
192	N-(3-(4-аминопиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
193	N-(3-(4-ацетил-3-изобутилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
194	4-фтор-7-метил-N-(3-морфолинофенил)-1H-индол-2-карбоксамид
195	N-(3-(4-(диметиламино)-1-гидроксициклогексил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
196	4-фтор-N-(3-(изоксазол-5-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
197	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метил-1H-имидазол-5-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
198	4-фтор-N-(3-(4-метоксипиперидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
199	N-(3-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
200	4-фтор-7-метил-N-(3-(5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
201	4-фтор-N-(3-(4-изопропил-3-оксопиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
202	N-(3-((3S,4R)-4-(диметиламино)-3-метилпиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
203	N-(3-(2-((этиламино)метил)морфолино)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
204	4-фтор-N-(3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
205	4-фтор-N-(3-(4-изопропил-3-метилпиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-

	индол-2-карбоксамид
206	N-(3-(2-(2,2-дифторэтил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
207	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
208	N-(3-(4-(диметилглицил)пиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
209	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-оксоморфолино)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
210	4-фтор-N-(3-(4-((2-гидроксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
211	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-морфолиноциклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
212	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метил-1,8-diazаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
213	N-(1-((1r,4r)-4-(диметиламино)циклогексил)-1H-индазол-4-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
214	N-(3-((3R,5R)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
215	4-фтор-7-метил-N-(3-(пирроло[1,2-a]пиразин-7-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
216	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-метилморфолино)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
217	N-(3-((1R,3R)-3-(диметиламино)циклопентил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
218	N-(3-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
219	4-фтор-N-(3-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
220	4-фтор-N-(3-(гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
221	N-(3-(1H-имидазол-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
222	N-(3-(4-(диметиламино)-4-метилпиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
223	4-фтор-N-(3-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

224	4-фтор-7-метил-N-(3-(оксетан-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
225	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(пропиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
226	N-(3-(1-(диметилглицил)пирролидин-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
227	N-(3-(4-(бис(2-гидроксиэтил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
228	N-(4'-((1H-имидазол-1-ил)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
229	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-метил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
230	4-фтор-N-(3-фтор-5-(1'-метил-2'-оксо-[1,3'-бипирролидин]-3-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
231	4-фтор-N-(4'-(2-гидроксиэтокси)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
232	4-фтор-7-метил-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,5-а]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
233	N-(3-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
234	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
235	4-фтор-7-метил-N-(3-(пиразоло[1,5-а]пиридин-4-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
236	N-(3-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
237	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
238	4-фтор-7-метил-N-(хинолин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
239	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
240	N-(3-(4-(2-аминоэтокси)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
241	N-(3-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

242	N-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-(трифторметил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
243	4-фтор-N-(3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
244	4-фтор-7-метил-N-(3-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
245	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
246	N-(3-(4-(3-аминопропил)пиперидин-1-ил)-5-хлорфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
247	4-фтор-7-метил-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-индазол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
248	N-(3-(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
249	N-(3-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
250	N-(3-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
251	N-(3-(4-(диметиламино)бицикло[4.1.0]гептан-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
252	N-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
253	N-(3-(4-(диметиламино)-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
254	N-(3-(4-((диметиламино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
255	N-(3-(1-циано-4-(диметиламино)циклогексил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
256	N-(3-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
257	N-(3-(6-ацетил-3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
258	4-фтор-7-метил-N-(1-(3-метил-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)пиридин-2-ил)-2-фенилэтил)-1H-индол-2-карбоксамид
259	N-(3-(8-(2,2-дифторэтил)-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)фенил)-4-фтор-7-

	метил-1H-индол-2-карбоксамид
260	трет-бутил 4-(3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)фенил)пиперазин-1-карбоксилат
261	4-фтор-7-метил-N-(3-(оксазол-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
262	4-фтор-N-(3-(4-метокси-4-метилпиперидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
263	N-(3'-ацетамидо-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
264	N-(3-((1S,3S)-3-(диметиламино)циклопентил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
265	4-фтор-N-(3-(3-(гидроксиметил)морфолино)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
266	N-(3'-((диметиламино)метил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
267	N-(3-(1-ацетил-4-карбамоилпиперидин-4-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
268	4-фтор-N-(3-(4-гидрокси-1'-метил-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
269	N-(циклопропил(4-метокси-3-метилпиридин-2-ил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
270	4-фтор-7-метил-N-(4-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
271	N-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-1H-индол-2-карбоксамид
272	4-фтор-N-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
273	N-(циклопропил(3-метил-5-((2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазол-1-ил)метил)пиридин-2-ил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
274	N-(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-(фторметил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
275	N-(3-хлор-5-(4-(3-морфолинопропил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
276	N-(3-(3-((диметиламино)метил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

277	4-фтор-N-(3-(2-(гидроксиметил)-4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
278	4-фтор-N-(3-(имидазо[1,5-а]пиридин-6-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
279	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
280	4-фтор-N-(3-(4-изопропил-2-метилпиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
281	N-(3-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
282	N-(3-(3-(диметиламино)циклопентил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
283	4-фтор-7-метил-N-(3-(пирролидин-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
284	N-(3-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
285	4-фтор-7-метил-N-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
286	4-фтор-N-(3-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
287	N-(3-(4-окса-7-азаспиро[2.5]октан-7-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
288	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(метиламино)-4-оксобутил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
289	N-(3-(2,5-диметилморфолино)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
290	4-фтор-7-метил-N-(3-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
291	N-(3-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
292	N-(3-(5-ацетил-2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
293	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-(метиламино)-3-оксопропил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
294	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метилоктагидро-1H-индол-5-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид

295	N-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
296	N-(3-(1,2,4-оксадиазол-5-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
297	4-фтор-7-метил-N-(3-(пиперидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
298	N-(3-((3S,5S)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
299	4-фтор-N-(3-(имидазо[1,5-a]пиридин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
300	N-(3-(2-амино-2-оксоэтил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
301	N-(3-((3S,4R)-4-(диметиламино)-3-фторпиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
302	N-(3-((1R,3S)-3-(диметиламино)циклопентил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
303	N-(3-((2S,4R)-4-(диметиламино)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
304	N-(3-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
305	4-фтор-7-метил-N-(5-(3-(N-метилацетамидо)пиперидин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
306	N-(3-(3-циклопропилморфолино)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
307	4-фтор-7-метил-N-(3-(морфолин-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
308	N-(3-((2R,4R)-4-(диметиламино)-2-метилпиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
309	N-((5-((1H-имидазол-1-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
310	N-(3-(3-аминопиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
311	N-(3-(дифторметил)-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
312	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-фенилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
313	N-(3-((1r,4r)-4-(диметиламино)циклогексил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-

	1H-индол-2-карбоксамид
314	4-фтор-7-метил-N-(3-(пирролидин-2-карбоксамидо)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
315	4-фтор-N-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
316	4-фтор-7-метил-N-(3-(пиримидин-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
317	N-(циклопропил(5-((2,4-диметил-1H-имидазол-1-ил)метил)-3-метилпиридин-2-ил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
318	N-(3-(2,4-диметилпиперазин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
319	N-(3-(5-амино-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
320	4-фтор-7-метил-N-(2-метил-3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
321	4-фтор-7-метил-N-(3-(2-оксопиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
322	N-(3-(1H-пиразол-5-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
323	N-(3-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
324	N-(3-((1S,3R)-3-(диметиламино)циклопентил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
325	4-фтор-7-метил-N-(3-(метил(пиперидин-4-ил)амино)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
326	4-фтор-7-метил-N-(3-(6-(метиламино)пиридин-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
327	4-фтор-7-метил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
328	N-(3-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразин-7(8H)-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
329	N-(3-(диметилкарбамоил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
330	4-фтор-7-метил-N-(3-((1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
331	4-фтор-N-(3-(3-(2-гидроксиэтил)морфолино)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

332	4-фтор-7-метил-N-(3-(пирролидин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
333	N-(3-хлор-5-(морфолинометил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
334	4-фтор-7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-морфолино-4-оксобутил)-1H-индол-2-карбоксамид
335	N-(3-(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
336	4-фтор-N-(3-(4-изопропилпиперидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
337	N-(3-(1H-имидазол-4-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
338	4-фтор-7-метил-N-(8-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
339	N-(3-хлор-5-((1r,4r)-4-(диметиламино)циклогексил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
340	4-фтор-7-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
341	4-фтор-N-(3-(2-гидроксиэтил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
342	4-фтор-7-метил-N-(3-(метил(1-метилпирролидин-3-ил)амино)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
343	N-(3-((1s,4s)-4-(диметиламино)циклогексил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
344	4-фтор-7-метил-N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
345	N-(3-циано-5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
346	4-фтор-N-(4'-(гидроксиметил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
347	N-(3-(3-(4-аминопиперидин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
348	4-фтор-7-метил-N-(3-(5-метил-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
349	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
350	4-фтор-7-метил-N-(8-(4-метилпиперазин-1-ил)хинолин-6-ил)-1H-индол-2-

	карбоксамид
351	4-фтор-7-метил-N-(3-(метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
352	4-фтор-7-метил-N-(3-((1-метилпиперидин-3-ил)метил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
353	4-фтор-N-(3-фтор-5-((1r,4r)-4-морфолиноциклогексил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
354	4-фтор-7-метил-N-(3-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
355	4-фтор-7-метил-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
356	N-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-имидазол-4-ил)-1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
357	N-(3-((1H-имидазол-2-ил)метил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
358	4-фтор-7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-2-(4-(морфолинометил)фенил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
359	N-((1S,3S)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
360	N-(5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1-метилпиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
361	4-фтор-7-метил-N-(8-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-5H-пиридо[2,3-d]азепин-9-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
362	N-((1S,3S)-3-(1,4-оксазепан-4-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
363	N-(5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
364	4-фтор-7-метил-N-(2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
365	N-(3-(3-ацетил-3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
366	N-(1'-ацетил-[1,4'-бипиперидин]-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
367	4-фтор-7-метил-N-(1'-метил-2'-оксо-[1,4'-бипиперидин]-3-ил)-1H-индол-2-

	карбоксамид
368	4-фтор-7-метил-N-(5-(пиримидин-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
369	4-фтор-7-метил-N-((1S,3S)-3-(пиримидин-5-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
370	4-фтор-7-метил-N-((1S,3S)-3-(4-метил-3-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
371	4-фтор-7-метил-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
372	N-((1R,3R)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
373	N-((1S,3R)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
374	4-фтор-7-метил-N-(3-морфолиноциклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
375	N-(3-(4-(диметиламино)-4-(трифторметил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
376	N-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклопентил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
377	N-(1-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
378	N-(1-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)пиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
379	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(пиримидин-5-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
380	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(пиримидин-5-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
381	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-морфолиноциклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
382	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
383	N-(4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
384	4-фтор-7-метил-N-(1-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид

385	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-(N-метилацетидамо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
386	4-фтор-7-метил-N-(1-(3-(метиламино)-3-оксопропил)пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
387	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-метил-3-оксо-1,4-дизапан-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
388	N-((1R,3R)-3-(1,4-оксазепан-4-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
389	4-фтор-7-метил-N-(1-(3-(N-метилацетидамо)пропил)пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
390	4-фтор-7-метил-N-(3-метил-2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
391	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)-2H-индазол-7-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
392	4-фтор-7-метил-N-((1-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)циклопропил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
393	7-метил-N-(3-морфолинофенил)-1H-индол-2-карбоксамид
394	4-фтор-7-метил-N-(3-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
395	N-(3-(1-аминоциклопропил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
396	N-(3-(4-глицилпиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
397	N-(3-(5-амино-1H-пиразол-4-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
398	N-(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-5-этилфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
399	4-фтор-7-метил-N-(3-(метилсульфонил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
400	N-(циклопропил(3-метилимидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
401	4-фтор-7-метил-N-(8-(4-метилпиперазин-1-ил)изохинолин-6-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
402	N-(циклопропил(5-метил-6'-(морфолинометил)-[3,3'-бипиридин]-6-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
403	4-фтор-7-метил-N-(5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксамид

404	N-(циклопропил(3-метил-5-(пиримидин-2-ил)пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
405	N-(3-(4-((2-(диэтиламино)этил)сульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
406	N-(циклопропил(5-метил-[3,3'-бипиридин]-6-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
407	4-фтор-7-метил-N-(2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
408	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-2-фенилэтил)-1H-индол-2-карбоксамид
409	4-фтор-7-метил-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)изохинолин-6-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
410	4-фтор-7-метил-N-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
411	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-метил-2-оксо-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
412	N-(циклопропил(3-метил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
413	N-(3-(4-((2-аминоэтил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
414	4-фтор-7-метил-N-(1-(3-метил-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)пиридин-2-ил)-3-фенилпропил)-1H-индол-2-карбоксамид
415	N-(3-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-2H-индазол-7-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
416	4-фтор-7-метил-N-(2-(пиперидин-4-иламино)хиназолин-6-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
417	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-(1-фенилэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
418	N-(3-(2-аминоэтил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
419	N-((3-хлорпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
420	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-морфолино-4-оксобутил)-1H-индол-2-карбоксамид
421	4-фтор-7-метил-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид

422	N-(3-(3-окса-6-азабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
423	N-(циклопропил(3-метил-5-(4-(2-(пиридин-3-ил)ацетамино)циклогексил)пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
424	N-(циклопропил(3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
425	4-фтор-7-метил-N-(3-(пирролидин-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
426	N-((6'-амино-5-метил-[3,3'-бипиридин]-6-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
427	N-(3-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
428	N-(3-(1H-имидазол-2-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
429	N-(3-(4-((4-аминоциклогексил)сульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
430	N-(циклопропил(5-(2-гидрокси-3-((пиридин-3-илметил)амино)пропокси)-3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
431	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-морфолино-4-оксобутил)-4-винил-1H-индол-2-карбоксамид
432	N-((4-циано-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
433	N-(3-(4-(((1H-имидазол-5-ил)метил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
434	N-(4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-оксобутил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
435	N-(циклопропил(3-метил-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил)пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
436	N-(3-(8-(диметиламино)-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
437	N-(изохинолин-6-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
438	4-фтор-7-метил-N-(3-(пиперидин-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
439	N-(3-(4-(2-аминоацетамино)пиперидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
440	N-(циклопропил(3-метил-5-(4-(3-(пиридин-3-ил)пропил)пиперазин-1-

	ил)пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
441	N-(циклопропил(3-метил-5-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил)пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
442	7-метил-N-(2-метил-5-(морфолинометил)фенил)-1Н-индол-2-карбоксамид
443	N-(6-(4-((2-аминоэтил)сульфонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
444	N-(3-(5-амино-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
445	N-((5-(1Н-имидазол-2-ил)-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
446	N-(4-(диметиламино)-1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-оксобутил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
447	N-(циклопропил(3-метил-5-(2-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)этил)пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
448	7-метил-N-(7-(4-метилпиперазин-1-карбонил)нафталин-2-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид
449	N-(3-(4-((2-аминоэтил)сульфонил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
450	N-(циклопропил(4-метилпиридазин-3-ил)метил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
451	N-((5-(((1S,2R)-2-аминоциклобутил)карбамоил)-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
452	N-(3-(4-((2-аминоэтил)амино)пиперидин-1-ил)фенил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
453	7-метил-N-(7-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)нафталин-2-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид
454	4-фтор-7-метил-N-(3-сульфамоилфенил)-1Н-индол-2-карбоксамид
455	N-((5-(((1R,2R)-2-аминоциклобутил)карбамоил)-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
456	7-метил-N-(4-метил-3-(морфолинометил)фенил)-1Н-индол-2-карбоксамид
457	7-метил-N-((1-(2-морфолинофенил)циклопропил)метил)-1Н-индол-2-карбоксамид
458	4-фтор-7-метил-N-(3-оксо-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-4-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид

459	N-(имидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
460	N-(4-(5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)-1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-оксобутил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
461	N-(циклопропил(5-(2-гидрокси-3-((3-метоксибензил)амино)пропокси)-3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
462	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
463	(R)-N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
464	7-этил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-морфолино-4-оксобутил)-1H-индол-2-карбоксамид
465	7-метил-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)изохинолин-6-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
466	7-метил-N-(хиназолин-7-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
467	N-(3-(4-(2-аминоэтил)пиперазин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
468	N-(3-(3-((диметиламино)метил)морфолино)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
469	7-метил-N-(2-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
470	N-(циклопропил(3-метил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
471	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)пропил)-1H-индол-2-карбоксамид
472	N-(циклопропил(3-метилхинолин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
473	7-метил-N-(2-(пиперидин-4-иламино)хиназолин-6-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
474	7-метил-N-(2-метил-1-(3-метилпиридин-2-ил)пропил)-1H-индол-2-карбоксамид
475	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
476	N-(5-(4-((2-аминоэтил)сульфонил)пиперазин-1-ил)-2-метилфенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
477	N-(циклопропил(3-метил-5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-

	ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
478	7-метил-N-(3-(морфолинометил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
479	7-метил-N-фенил-1H-индол-2-карбоксамид
480	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
481	N-(циклопропил(7-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-6-ил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
482	7-метил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
483	7-метил-N-(2-(2-морфолинофенил)пропил)-1H-индол-2-карбоксамид
484	N-(имидазо[1,2-a]пиримидин-6-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
485	4-этил-7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-морфолино-4-оксобутил)-1H-индол-2-карбоксамид
486	N-(3-((диэтиламино)метил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
487	7-метил-N-(7-(морфолинометил)нафталин-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
488	7-метил-N-(3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
489	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-2-морфолиноэтил)-1H-индол-2-карбоксамид
490	7-метил-N-(2-метил-5-морфолинофенил)-1H-индол-2-карбоксамид
491	N-(2-(диметиламино)-2-оксо-1-(пиридин-2-ил)этил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
492	N-(циклопропил(2-гидрокси-6-метилфенил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
493	N-(циклопропил(5-метилпиримидин-4-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
494	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-5-морфолино-5-оксопентил)-1H-индол-2-карбоксамид
495	N-(3-((диметиламино)метил)-5-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
496	N-((5-(((1r,4r)-4-аминоциклогексил)карбамоил)-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
497	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-5-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
498	4-фтор-7-метил-N-(5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ил)-1H-индол-2-

	карбоксамид
499	N-(2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)бензил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
500	N-(2-циклопропил-1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
501	N-(3-(2-амино-1H-имидазол-4-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
502	N-(3-(5-аминоизоксазол-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
503	N-(2-амино-2-оксо-1-(пиридин-2-ил)этил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
504	7-метил-N-((1r,4r)-4-метилциклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
505	7-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
506	N-(циклопропил(3-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
507	N-(циклопропил(изохинолин-1-ил)метил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
508	7-метил-N-((2-морфолиноциклогексил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
509	N-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)фенил)-7-циклопропил-1H-индол-2-карбоксамид
510	N-(циклопропил(3-метил-5-(пирролидин-3-илкарбамоил)пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
511	7-метил-N-(2-морфолинофенетил)-1H-индол-2-карбоксамид
512	N-((1r,4r)-4-ацетамидоциклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
513	N-(циклобутил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
514	4-метокси-7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-морфолино-4-оксобутил)-1H-индол-2-карбоксамид
515	7-метокси-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-морфолино-4-оксобутил)-1H-индол-2-карбоксамид
516	N-((5-(((1R,3R)-3-аминоциклопентил)карбамоил)-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
517	4-фтор-7-метил-N-(2-оксо-2-(фениламино)-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид

518	N-(циклопропил(3-метилпиразин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
519	4-фтор-7-метил-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
520	7-метил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
521	N-(циклопропил(3-этилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
522	N-циклогексил-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
523	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-4-(пиридин-3-иламино)бутил)-1H-индол-2-карбоксамид
524	N-(3-(5-амино-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
525	метил (R)-3-(4-бромфенил)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
526	7-метил-N-(нафталин-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
527	метил (R)-3-(4-цианофенил)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
528	7-метил-N-(2-(пирролидин-1-ил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид
529	N-(циклопропил(3,6-диметил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
530	N-(3-(4-амино-[1,4'-бипиперидин]-1'-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
531	N-(6-(4-((2-аминоэтил)амино)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
532	4-фтор-7-метил-N-(3-(5-оксо-4,5-дигидро-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
533	7-метил-N-(хиназолин-6-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
534	4-фтор-7-метил-N-(хиназолин-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
535	N-((5-(азетидин-3-илкарбамоил)-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
536	N-(3-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
537	N-(6-(диэтиламино)-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

538	7-метил-N-(4-оксо-3,4-дигидрохиназолин-6-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
539	4-фтор-7-метил-N-(3-(4-метил-2-фенилпиперазин-1-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
540	4-фтор-7-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)фенетил)-1H-индол-2-карбоксамид
541	7-метил-N-(2-(пиперазин-1-илметил)хиназолин-6-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
542	2-(6-(циклопропил(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)метил)-5-метилпиридин-3-ил)уксусная кислота
543	N-((3R,4S)-1-(4-аминобутаноил)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
544	6-(циклопропил(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)метил)-5-метилникотиновая кислота
545	4-фтор-7-метил-N-(3-(5-оксо-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
546	N-(2-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
547	N-(3-(2,3-дигидро-4H-бензо[b][1,4]оксазин-4-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
548	4-фтор-7-метил-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
549	N-(2-(4-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-1-ил)фенетил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
550	N-(2-(бензиламино)-2-оксо-1-(пиридин-2-ил)этил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
551	N-(3-((диметиламино)метил)-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-6-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
552	N-((1R,3s,5S)-8-(4-аминобутаноил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
553	N-((1r,4r)-4-(3-аминопропанамидо)циклогексил)-7-бром-1H-индол-2-карбоксамид
554	7-метил-N-(2-(4-метилпиперазин-1-ил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид
555	N-(3-(4-циклопропил-3,4-дигидрохиноксалин-1(2H)-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

556	метил 3-(2-фторфенил)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
557	4-фтор-7-метил-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
558	4-фтор-7-метил-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
559	4-фтор-7-метил-N-(5-(1-метилпиперидин-4-ил)-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
560	4-фтор-7-метил-N-(2-морфолино-2-оксо-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
561	4-фтор-7-метил-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
562	4-фтор-7-метил-N-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-имидазол-5-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
563	N-(циклопентил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
564	N-(циклопропил(2-оксоиндолин-7-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
565	N-(1-(4-(диметиламино)циклогексил)-1H-пиразол-4-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
566	N-(2-(2-((диметиламино)метил)морфолино)фенетил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
567	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-(пиперазин-1-ил)бутил)-1H-индол-2-карбоксамид
568	N-(2,2-диметил-1-(3-метилпиридин-2-ил)пропил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
569	4-фтор-7-метил-N-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
570	7-метил-N-(пиразоло[1,5-a]пиридин-7-илметил)-1H-индол-2-карбоксамид
571	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-4-(тетрагидрофуран-3-ил)амино)бутил)-1H-индол-2-карбоксамид
572	7-метил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-оксо-4-(пиперазин-1-ил)бутил)-1H-индол-2-карбоксамид
573	N-((5-(((1S,2S)-2-аминоциклобутил)карбамоил)-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

574	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(гидроксиметил)-1H-индол-2-карбоксамид
575	7-метил-N-(2-морфолинобензил)-1H-индол-2-карбоксамид
576	2-(циклопропил(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)метил)-3-метилпиридин-1-оксид
577	N-(циклопропил(2-метил-4-(пиперазин-1-карбонил)фенил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
578	N-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
579	N-(4-((4-аминоциклогексил)амино)-1-(3-метилпиридин-2-ил)-4-оксобутил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
580	N-(2-(1H-имидазол-1-ил)фенетил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
581	N-((1r,4r)-4-((3-аминопропил)сульфонамидо)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
582	N-(4-(диэтиламино)-1-(3-метилпиридин-2-ил)бутил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
583	N-(циклопропил(2-метил-5-(пиперазин-1-карбонил)фенил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
584	N-((5-(((1R,2S)-2-аминоциклобутил)карбамоил)-3-метилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
585	4-фтор-7-метил-N-(2-(метиламино)-2-оксо-1-(пиридин-2-ил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
586	этил 3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат
587	7-метил-N-((1r,4r)-4-(3-(пиперидин-1-ил)пропанамидо)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
588	N-((3S,4R)-1-(4-аминобутаноил)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
589	N-((1r,4r)-4-(3-(диэтиламино)пропанамидо)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
590	N-((3R,4R)-1-(4-аминобутаноил)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
591	7-метил-N-(3-(3-метилпиридин-2-ил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
592	N-((1s,4s)-4-(3-аминопропанамидо)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

593	N-(1-(4-аминобутаноил)пирролидин-3-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
594	N-(1-(4-аминобутаноил)азетидин-3-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
595	7-метил-N-(2-(3-метилпиридин-2-ил)пропан-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
596	N-((1s,3s)-3-(3-аминопропанамидо)циклобутил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
597	N-((1r,3r)-3-(3-аминопропанамидо)циклобутил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
598	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксамид
599	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-2-карбоксамид
600	N-(3-(3-аминопропанамидо)циклопентил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
601	N,7-диметил-N-(1-(3-метилпиридин-2-ил)-2-морфолиноэтил)-1H-индол-2-карбоксамид
602	N-((5-(аминометил)-3-метилизоксазол-4-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
603	N-(2-(диметиламино)-1-(пиридин-3-ил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
604	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)пиразоло[1,5-а]пиримидин-2-карбоксамид
605	7-метил-N-((1r,4r)-4-(2-(пиридин-3-ил)ацетамидо)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
606	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-4-(гидроксиметил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
607	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метилиндолин-2-карбоксамид
608	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-пирроло[3,2-с]пиридин-2-карбоксамид
609	4-фтор-7-метил-N-(хинолин-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
612	4-фтор-7-метил-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
613	(S)-N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
614	N-((3S,4S)-1-(4-аминобутаноил)-3-метилпиперидин-4-ил)-7-метил-1H-индол-

	2-карбоксамид
615	N-(циклопропил(6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
616	(R)-N-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
617	7-метил-N-(2-оксо-6-фенилазепан-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
618	7-((1H-пиразол-5-ил)метил)-N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
619	(2,3-дигидроспиро[инден-1,2'-пирролидин]-1'-ил)(7-метил-1H-индол-2-ил)метанон
620	7-метил-N-(1-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[с]азепин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
622	N-(5-хлор-2-морфолинофенетил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
623	N-(имидазо[1,2-а]пиазин-6-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
624	7-метил-N-(2-метил-3-(морфолинометил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
625	N-((1S,4S,5S)-2-(4-аминобутаноил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
626	7-метил-N-(1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
627	N-(2-(диметиламино)-1-(3-метилпиридин-2-ил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
628	этил 4-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пиперидин-1-карбоксилат
629	N-((1r,4r)-4-(3-аминопропанамидо)-4-метилциклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
630	этил 3-циклобутил-2-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
631	N-((1R,4R,5S)-2-(3-аминопропаноил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
632	7-метил-N-(пиридин-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
633	7-метил-N-(6-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
634	метил (R)-3-(3-хлорфенил)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
635	N-(2-(2'-(аминометил)-[1,1'-бифенил]-2-ил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
636	7-метил-N-(2-(пиперазин-1-ил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид
637	N-(di(пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
638	N-(2-(диметиламино)бензил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
639	N-(1-(4-аминобутаноил)пиперидин-4-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

640	N-(8-(3-аминопропанамидо)бицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
641	N-((1s,4s)-4-(3-аминопропанамидо)-4-метилциклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
642	7-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-фторфенил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
643	7-метил-N-(1-(пиридин-3-ил)циклопропил)-1H-индол-2-карбоксамид
644	N-((1r,4r)-4-(3-аминопропанамидо)циклогексил)-4,7-диметил-1H-индол-2-карбоксамид
645	N-((1r,4r)-4-(3-аминопропанамидо)циклогексил)-N,7-диметил-1H-индол-2-карбоксамид
646	N-(1-((3-аминопропил)сульфонил)пиперидин-3-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
648	метил 3-(фуран-2-ил)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
649	метил 3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-(тиофен-3-ил)пропаноат
650	метил 3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-(тиофен-2-ил)пропаноат
652	N-(1-(4-(1H-пиразол-1-ил)фенил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
653	N-(4-хлор-2-морфолинофенетил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
654	N-((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
655	N-((1r,4r)-4-(3-аминопропанамидо)циклогексил)-3,7-диметил-1H-индол-2-карбоксамид
656	N-((1R,3r,5S)-8-(4-аминобутаноил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-метил-3a,7a-дигидро-1H-индол-2-карбоксамид
657	N-((1S,4S,5R)-2-(4-аминобутаноил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
658	метил (R)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
659	метил 3-(3-метоксифенил)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
660	N-(циклопропил(пиридин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
661	N-((1r,4r)-4-((2-аминоэтил)сульфонамидо)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
662	N-((1s,4s)-4-(гидроксиметил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
663	N-(1-((3-аминопропил)сульфонил)пиперидин-4-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
664	N-(1-(4-аминобутаноил)пиперидин-3-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
665	7-метил-N-(пиримидин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксамид

666	метил (R)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат
667	N-((6-(2-амино-2-оксоэтил)пиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
668	7-метил-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)пропил)-1H-индол-2-карбоксамид
669	метил 3-(3-бромфенил)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
670	N-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
671	метил 3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
672	N-((1R,4R,5R)-2-(3-аминопропаноил)-2-азабицикло[2.2.2]октан-5-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
673	7-метил-N-(пиридин-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
674	7-метил-N-(3-(пирролидин-1-илметил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид
675	этил 3,3,3-трифтор-2-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
676	метил (S)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-(пиридин-3-ил)пропаноат
677	метил (S)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-(о-толил)пропаноат
678	7-метил-N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)-1H-индол-2-карбоксамид
679	7-метил-N-(2-(5-оксопирролидин-2-ил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
680	N-(циклопропил(пиримидин-2-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
681	N-(2-(3,5-диметоксифенил)-2-гидроксиэтил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
682	7-метил-N-(3-(метиламино)-1-(3-метилпиридин-2-ил)-3-оксопропил)-1H-индол-2-карбоксамид
683	метил (S)-3-(4-хлорфенил)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
684	(3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)(7-метил-1H-индол-2-ил)метанон
685	N-(3-(3-аминопропанамидо)бицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
686	N-(2-гидрокси-2-(о-толил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
687	(S)-7-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-индол-2-карбоксамид
688	7-метил-N-(1-(4-метилтиазол-2-ил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
689	N-(циклопропил(пиридин-3-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
690	метил (S)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат
691	7-метил-N-(4-(морфолинометил)фенил)-1H-индол-2-карбоксамид
692	(R)-N-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
693	7-метил-N-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид

694	диметил (7-метил-1H-индол-2-карбонил)-D-аспартат
695	N-(2-гидрокси-2-(3-метоксифенил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
697	N-((1r,4r)-4-(3-аминопропанамидо)циклогексил)-7-хлор-1H-индол-2-карбоксамид
698	N-((1r,4r)-4-ацетамидоциклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
699	7-метил-N-(2-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
700	этил 3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-3-(пиридин-4-ил)пропаноат
701	метил 2-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)-2-фенилацетат
702	7-метил-N-((5-метилизоксазол-4-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
703	(S)-N-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
704	7-метил-N-(2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[b]азепин-5-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
705	N-(2-гидрокси-1-фенилэтил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
706	N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-7-бром-1H-индол-2-карбоксамид
707	метил 3-(3-фторфенил)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
708	диметил (7-метил-1H-индол-2-карбонил)-L-аспартат
709	7-метил-N-(3-(морфолинометил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид
710	N-(имидазо[1,2-a]пиразин-6-илметил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
711	N-((1r,4r)-4-(3-аминопропанамидо)циклогексил)-3-этил-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
712	7-метил-N-(1-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
713	(R)-7-метил-N-(1-(m-толил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
714	7-метил-N-(1-(нафталин-1-ил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
715	7-метил-N-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
716	7-метил-N-(2-(пиперидин-1-ил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид
717	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид
718	(7-метил-1H-индол-2-ил)(1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[c]азепин-2-ил)метанон
719	7-метил-N-((5-метилизоксазол-3-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
720	N-(2-(2,6-дифторфенил)-2-гидроксиэтил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
721	N-((2,5-диметилзоксазол-4-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
722	7-метил-N-((3-метилпиридин-2-ил)(пирролидин-3-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид

723	7-метил-N-((5-метилпиразин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
724	7-метил-N-(4-(морфолинометил)пиридин-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
725	N-(3-(диметиламино)-1-(пиридин-3-ил)пропил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
726	(R)-7-метил-N-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтил)-1H-индол-2-карбоксамид
727	N-(циклопропил(5-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
728	N-(3-(диметиламино)-1-(3-метилпиридин-2-ил)пропил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
729	N-((1H-имидазол-5-ил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
730	N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-4,7-диметил-1H-индол-2-карбоксамид
731	N-(2-циклопропил-2-гидроксиэтил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
732	7-метил-N-((4-метил-1,2,5-оксадиазол-3-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
733	7-метил-N-(оксазол-4-илметил)-1H-индол-2-карбоксамид
735	7-метил-N-(1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)-1H-индол-2-карбоксамид
736	N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-3,7-диметил-1H-индол-2-карбоксамид
738	N-((1r,4r)-4-(3-аминопропанамидо)циклогексил)-5,7-диметил-1H-индол-2-карбоксамид
746	7-метил-N-(2-морфолиноэтил)-1H-индол-2-карбоксамид
747	7-метил-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
748	N-(2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
749	7-метил-N-(1-фенилэтил)-1H-индол-2-карбоксамид
750	7-метил-N-(3-(пиперидин-1-ил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид
751	7-метил-N-(3-(пиперидин-1-илсульфонил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид
752	N-(1-бензилпиперидин-4-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
753	7-метил-N-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
754	N-(2-гидрокси-2-(4-метоксифенил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
755	7-метил-N-(4-(морфолинометил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид
756	N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-5,7-диметил-1H-индол-2-карбоксамид
757	2-(4-(7-метил-1H-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)никотинамид
758	7-метил-N-(4-(пиперидин-1-илсульфонил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид
759	N-((1s,3s)-3-(гидроксиметил)циклобутил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
761	N-((1r,4r)-4-аминоциклогексил)-N,7-диметил-1H-индол-2-карбоксамид
763	(S)-N-(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

764	метил 3-(4-хлорфенил)-3-(7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
765	(S)-N-(1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
766	трет-бутил (2-(7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропил)карбамат
767	N-(2-(циклопропилметокси)бензил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
768	7-метил-N-((1-метил-1Н-1,2,4-триазол-5-ил)метил)-1Н-индол-2-карбоксамид
769	N-(1-циклопропил-2,2,2-трифторэтил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
771	1-(7-метил-1Н-индол-2-карбонил)пиперидин-4-карбоксамид
773	метил 3-(4-изопропилфенил)-3-(7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
774	метил 3-(2-бромфенил)-3-(7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
775	метил 3-(7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)-3-фенилпропаноат
776	метил 3-(4-фторфенил)-3-(7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
777	метил 3-(4-метоксифенил)-3-(7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
778	метил 3-(4-бромфенил)-3-(7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
779	N-(бензо[d]оксазол-2-илметил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
780	7-метил-N-((1г,4г)-4-(трифторметил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
781	2-(4-(7-метил-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-ил)ацетамид
782	7-метил-N-(2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-1Н-индол-2-карбоксамид
783	метил 3-(7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)-3-(п-толил)пропаноат
784	N-(3,3-дифтор-2-гидроксипропил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
785	7-метил-N-(1-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)-1Н-индол-2-карбоксамид
786	1-(7-метил-1Н-индол-2-карбонил)пирролидин-2-карбоксамид
787	4-(7-метил-1Н-индол-2-карбонил)пиперазин-1-карбоксамид
788	7-метил-N-(1-(2-(трифторметил)фенил)этил)-1Н-индол-2-карбоксамид
790	7-метил-N-(1-(3-(трифторметил)фенил)этил)-1Н-индол-2-карбоксамид
791	7-метил-N-((1г,4г)-4-(2,2,2-трифторацетамидо)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
793	7-метил-N-(2-морфолинофенил)-1Н-индол-2-карбоксамид
794	(3-аминопиперидин-1-ил)(7-метил-1Н-индол-2-ил)метанон
795	7-метил-N-(пиридин-3-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид
796	N-(имидазо[1,2-а]пиридин-2-ил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
797	этил (1R,2R)-2-(7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)циклогексан-1-карбоксилат
798	3-амино-N-(1-(7-метил-1Н-индол-2-карбонил)пиперидин-3-ил)пропанамид

799	(3-(диметиламино)пиперидин-1-ил)(7-метил-1H-индол-2-ил)метанон
800	(7-метил-1H-индол-2-ил)(3-(метиламино)пиперидин-1-ил)метанон
801	N-(циклопропил(о-толил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
802	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-изопропил-1H-индол-2-карбоксамид
803	N-(циклопропил(пиридин-2-ил)метил)-7-этил-1H-индол-2-карбоксамид
804	7-метил-N-(хиназолин-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
805	7-циклопропил-N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
808	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-6-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
809	7-метил-N-(3-(метиламино)-3-оксо-1-(пиридин-3-ил)пропил)-1H-индол-2-карбоксамид
810	(5,6-дигидроимидазо[1,5-a]пирозин-7(8H)-ил)(7-метил-1H-индол-2-ил)метанон
811	(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пирозин-7(8H)-ил)(7-метил-1H-индол-2-ил)метанон
812	(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пирозин-7(8H)-ил)(7-метил-1H-индол-2-ил)метанон
814	2-(7-метил-1H-индол-2-карбонил)-1,2,3,4-тетрагидро-5H-бензо[с]азепин-5-он
815	N-(3-(диметиламино)-2-фенилпропил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
816	7-метил-N-(2-оксо-7-фенилазепан-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
817	N-((3-бензилпиридин-2-ил)(циклопропил)метил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
818	N-(2-([1,1'-бифенил]-2-ил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
819	N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-7-пропил-1H-индол-2-карбоксамид
820	(2,3-дигидроспиро[инден-1,3'-пирролидин]-1'-ил)(7-метил-1H-индол-2-ил)метанон
821	7-(циклобутилметил)-N-(циклопропил(3-метилпиридин-2-ил)метил)-1H-индол-2-карбоксамид
822	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
823	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1H-

	индол-2-карбоксамид
824	этил 4-((1S,3R)-3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)циклогексил)пиперазин-1-карбоксилат
825	этил 4-((1R,3R)-3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)циклогексил)пиперазин-1-карбоксилат
826	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
827	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-(2,2,2-трифторэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
828	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-(морфолин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
829	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-(морфолин-4-карбонил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
830	N-((1R,3S)-3-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
831	N-((1R,3R)-3-(4-(циклопропанкарбонил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
832	4-фтор-7-метил-N-((1R)-3-(4-метил-5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
833	N-((1R,3S)-3-(3-ацетамидопирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
834	N-((1R,3R)-3-(3-ацетамидопирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
835	N-((1R,3S)-3-(4-этил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
836	N-((1R,3R)-3-(4-этил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
837	4-фтор-N-((1R,3S)-3-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
838	4-фтор-N-((1R,3R)-3-(4-изобутирилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
839	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-пропионилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
840	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-пропионилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-

	индол-2-карбоксамид
841	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-3-(N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
842	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-3-(N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
843	4-фтор-N-((1R,3S)-3-(3-(N-(2-метоксиэтил)ацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
844	4-фтор-N-((1R,3R)-3-(3-(N-(2-метоксиэтил)ацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
845	4-фтор-N-((1R,3R)-3-(3-(N-(2-метоксиэтил)ацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
846	4-фтор-N-((1R,3S)-3-(4-(2-метоксиацетил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
847	4-фтор-N-((1R,3R)-3-(4-(2-метоксиацетил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
848	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((R)-3-(N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
849	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((R)-3-(N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
850	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
851	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
852	N-((1R,3S)-3-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
853	N-((1R,3R)-3-(5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиазин-7(8H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
854	N-((1R,3S)-3-(4-(диметилглицил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
855	N-((1R,3R)-3-(4-(диметилглицил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
856	N-((1R,3S)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
857	N-((1R,3R)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-

	карбоксамид
858	4-фтор-7-метил-N-((1R)-3-(4-(2-(метиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
859	N-((1R)-3-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
860	N-((1R,3S)-3-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
861	N-((1R,3R)-3-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
862	4-фтор-N-((1R)-3-(3-(N-изопропилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
863	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
864	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиразин-2(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
865	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
866	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
867	N-(1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)азепан-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
868	N-((1R,3S)-3-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
869	N-((1R,3R)-3-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
870	4-фтор-N-((1R,3S)-3-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
871	4-фтор-N-((1R,3R)-3-(4-(2-гидроксиацетил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
872	4-фтор-N-((1R,3S)-3-(3-(N-(2-гидроксиэтил)ацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
873	4-фтор-N-((1R,3R)-3-(3-(N-(2-гидроксиэтил)ацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
874	4-фтор-7-метил-N-((1R)-3-(1-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-

	ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
875	этил (R)-3-(4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат
876	этил (S)-3-(4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамидо)-[1,4'-бипиперидин]-1'-карбоксилат
877	1-(4-((1-(4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбонил)пиперидин-3-ил)метил)пиперазин-1-ил)этан-1-он
878	N-((1R,3S)-3-(4-(2,2-дифторацетил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
879	N-((1R,3R)-3-(4-(2,2-дифторацетил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
880	4-фтор-N-((1R,3S)-3-(3-(2-метокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
881	4-фтор-N-((1R,3R)-3-(3-(2-метокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
882	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(1-оксо-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
883	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(1-оксо-2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
884	N-((1R,3S)-3-(2,4-диметил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
885	N-((1R,3R)-3-(2,4-диметил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
886	1-(4-(1-(4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбонил)пиперидин-3-карбонил)пиперазин-1-ил)этан-1-он
887	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-метил-3-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
888	N-((1R,3S)-3-(6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
889	N-((1R,3R)-3-(6-ацетил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
890	4-фтор-7-метил-N-((1R)-3-(2-оксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
891	(R)-N-(1'-(диметилглицил)-[1,4'-бипиперидин]-3-ил)-4-фтор-7-метил-1Н-

	индол-2-карбоксамид
892	(S)-N-(1'-(диметилглицил)-[1,4'-биперидин]-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
893	4-фтор-7-метил-N-((1R)-3-(5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
894	4-фтор-7-метил-N-((1R)-3-(2-оксо-1,8-diazаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
895	4-фтор-7-метил-N-(3-(2-оксо-3-окса-1,8-diazаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
896	4-фтор-7-метил-N-((1R)-3-(3-оксо-2,8-diazаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
897	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(7-оксо-2,6-diazаспиро[3.4]октан-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
898	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(7-оксо-2,6-diazаспиро[3.4]октан-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
899	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(N-метилметилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
900	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((R)-3-(N-метилметилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
901	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-3-(N-метилметилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
902	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(пиридин-3-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
903	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(пиридин-3-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
904	4-фтор-7-метил-N-((1S,3S)-3-(пиридин-3-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
905	4-фтор-7-метил-N-((1S,3R)-3-(пиридин-3-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
906	N-((1R,3S)-3-(4-ацетил-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
907	N-((1R,3R)-3-(4-ацетил-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-

	метил-1H-индол-2-карбоксамид
908	N-((1R,3S)-3-(3-(2-(диметиламино)-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
909	N-((1R,3R)-3-(3-(2-(диметиламино)-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
910	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-оксо-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
911	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(2-оксо-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
912	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(пиридин-4-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
913	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(пиридин-4-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
914	4-фтор-7-метил-N-((1S,3R)-3-(пиридин-4-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
915	4-фтор-7-метил-N-((1S,3S)-3-(пиридин-4-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
916	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
917	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-метил-2-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
918	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-(оксетан-3-карбонил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
919	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-(оксетан-3-карбонил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
920	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((R)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
921	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((R)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
922	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
923	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-6-оксогексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
924	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-

	ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
925	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
926	N-((1R,3S)-3-(8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
927	N-((1R,3R)-3-(8-ацетил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
928	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
929	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
930	N-((1R,3S)-3-((R)-4-ацетил-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
931	N-((1R,3R)-3-((R)-4-ацетил-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
932	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
933	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
934	4-фтор-N-((1R,3S)-3-(3-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
935	4-фтор-N-((1R,3R)-3-(3-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
936	N-((1R,3S)-3-(5-ацетил-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
937	N-((1R,3R)-3-(5-ацетил-2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
938	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
939	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
940	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-оксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
941	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(2-оксо-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-

	ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
942	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-3-(N-метилметилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
943	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((R)-3-(N-метилметилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
944	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-метил-5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
945	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-метил-5-оксо-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
946	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(N-метилоксетан-3-карбоксамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
947	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-(N-метилоксетан-3-карбоксамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
948	N-((1R,3S)-3-(4-(этилкарбамоил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
949	N-((1R,3R)-3-(4-(этилкарбамоил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
950	N-((1R,3S)-3-(1-ацетил-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
951	N-((1R,3R)-3-(1-ацетил-1,6-дiazаспиро[3.3]гептан-6-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
952	N-((1R,3S)-3-(3-ацетил-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
953	N-((1R,3R)-3-(3-ацетил-3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
954	N-((1R,3S)-3-(5-((диметиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
955	N-((1S,3R)-3-(5-((диметиламино)метил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
956	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
957	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-

	карбоксамид
958	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(2-оксооксазолидин-3-ил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
959	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-(2-оксооксазолидин-3-ил)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
960	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(N-метилацетидамо)азетидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
961	N-((1R,3S)-3-(5-ацетил-2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
962	N-((1R,3R)-3-(5-ацетил-2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
963	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-оксо-3-окса-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
964	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(2-оксо-3-окса-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
965	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
966	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(2-оксо-1-(2,2,2-трифторэтил)-1,8-дизаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
967	N-((1R,3S)-3-((S)-4-ацетил-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
968	N-((1R,3R)-3-((S)-4-ацетил-3-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
969	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(N-метилизобутирамидамо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
970	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-(N-метилизобутирамидамо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
971	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(N-метилциклопропанкарбоксамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
972	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-(N-метилциклопропанкарбоксамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
973	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксо-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-

	ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
974	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-оксо-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
975	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
976	4-фтор-7-метил-N-((1S,3R)-3-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
977	N-((1R,3S)-3-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
978	N-((1R,3R)-3-(4-циклопропил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
979	N-((1R,3S)-3-(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
980	N-((1R,3R)-3-(4-ацетил-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
981	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-(метилсульфонил)-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
982	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-(метилсульфонил)-1,4-дiazепан-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
983	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((R)-3-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
984	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((R)-3-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
985	N-((3S,5S)-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
986	N-((3S,5R)-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
987	N-((3R,5R)-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
988	N-((3R,5S)-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
989	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид

990	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
991	N-((1R,3S)-3-(5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
992	N-((1R,3R)-3-(5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
993	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(трифторметил)-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
994	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-(трифторметил)-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
995	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((S)-3-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
996	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((S)-3-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
997	изопропил 4-((1S,3R)-3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)циклогексил)пиперазин-1-карбоксилат
998	изопропил 4-((1R,3R)-3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)циклогексил)пиперазин-1-карбоксилат
999	тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-((1S,3R)-3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)циклогексил)пиперазин-1-карбоксилат
1000	тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-((1R,3R)-3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)циклогексил)пиперазин-1-карбоксилат
1001	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(трифторметил)-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1002	N-((1R,3S)-3-(3-(диметиламино)-2-оксопирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1003	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(пиримидин-4-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1004	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-оксо-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1005	N-((1R,3S)-3-(4-этил-2-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1006	N-((3S,5R)-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1-метилпиперидин-3-ил)-4-фтор-7-

	метил-1H-индол-2-карбоксамид
1007	N-((1R,3S)-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1008	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксо-2-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1009	N-((1R,3S)-3-(2,2-диоксидо-2-тиа-1,3,8-триазаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1010	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-оксо-4-окса-1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1011	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1012	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(6-оксо-1,6-дигидро-1,2,4-триазин-3-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1013	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1014	N-((1R,3S)-3-(5-((диметиламино)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1015	N-((1R,3R)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4-фторциклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1016	N-((1R,3R)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-4-(трифторметил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1017	N-((1R,3S)-3-(4-ацетил-2-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1018	N-((1R,3S)-3-(4-ацетил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1019	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1020	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(7-оксо-5-окса-2,8-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1021	N-((1R,3S)-3-(4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1022	N-((1R,3S)-3-(4-ацетил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1023	N-((1R,3S)-3-(4-ацетил-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-

	фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1024	N-((1R,3S)-3-(7-ацетил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1025	N-((1R,3S)-3-(4-ацетил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1026	N-((1R,3S)-3-(3,4-диметил-2-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1027	4-фтор-7-метил-N-(1-(пиридин-4-ил)пиперидин-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
1028	4-фтор-7-метил-N-(1'-метил-2'-оксо-[1,4'-бипиперидин]-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
1029	изопропил 4-((1S,3R)-3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)циклогексил)пиперазин-1-карбоксилат
1030	тетрагидро-2H-пиран-4-ил 4-((1S,3R)-3-(4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)циклогексил)пиперазин-1-карбоксилат
1031	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиазин-7(8H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1032	N-((1R,3S)-3-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1033	N-((1R,3S)-3-(5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиазин-7(8H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1034	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(трифторметил)-5,6-дигидроимидазо[1,5-а]пиазин-7(8H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1035	4-фтор-N-((1R,3R,4R)-4-фтор-3-(2-оксо-1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1036	4-фтор-N-((1R,3R,4R)-4-фтор-3-((S)-3-(N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1037	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамоил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1038	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((3aS,6aS)-1-метил-2-оксогексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1039	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((3aR,6aR)-1-метил-2-

	оксогексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1040	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-метил-5-оксогексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1041	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((S)-3-(2-гидрокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1042	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((R)-3-(2-метокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1043	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((S)-3-(2-метокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1044	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(6-оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1045	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-оксогексагидропиазино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1046	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(8-метил-6,9-диоксооктагидро-2H-пиазино[1,2-a]пиазин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1047	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(6-оксооктагидро-2H-пиазино[1,2-c]пиаимидин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1048	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(6-оксо-1,3,4,6-тетрагидро-2H-пиридо[1,2-a]пиазин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1049	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-оксо-4,6,7,9-тетрагидро-8H-пиазино[1,2-a]пиаимидин-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1050	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксогексагидроимидазо[1,5-a]пиазин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1051	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-a]пиазин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1052	4-фтор-N-((1R,3S)-3-(3-(2-гидрокси-N,2-диметилпропанамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1053	N-((1R,3S)-3-(3-(N-этил-2-гидроксиацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1054	N-((1R,3S)-3-(3-(N-этилметилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1055	N-((1R,3S)-3-(4-ацетил-3-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

1056	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-метил-3-оксо-2,5,6,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(3H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1057	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(2-метил-3-оксо-2,5,6,8-tetraгидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(3H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1058	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксо-2,5,6,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(3H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1059	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксо-2,5,6,8-tetraгидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(3H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1060	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((S)-3-((1-гидрокси-N-метилметил)сульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1061	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((S)-3-(N-(2-гидроксиэтил)метилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1062	N-((1R,3S)-3-((3R,5R)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1063	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((S)-3-(2-метокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1064	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(пиримидин-4-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1065	4-фтор-7-метил-N-((1S,3R)-3-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1066	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(2-(трифторметил)-5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиразин-7(8H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1067	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-оксогексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1068	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1069	N-((1R,3S)-3-((R)-4-ацетил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1070	N-((1R,3S)-3-((S)-4-ацетил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

1071	N-((1R,3R)-3-((R)-4-ацетил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1072	N-((1R,3R)-3-((S)-4-ацетил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1073	N-((1R,3S)-3-((S)-4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1074	N-((1R,3R)-3-((S)-4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1075	N-((1R,3R)-3-((R)-4-ацетил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1076	N-((1R,3R)-3-((S)-4-ацетил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1077	N-((1S,3R)-3-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1078	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-6-оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиразин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1079	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((R)-6-оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиразин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1080	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-6-оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиразин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1081	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((R)-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1082	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1083	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((R)-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1084	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1085	N-((1R,3S)-3-((S)-4-ацетил-3-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1086	N-((1R,3R)-3-((S)-4-ацетил-3-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1087	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид

1088	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1089	N-((1R,3S)-3-((R)-3-(диметиламино)-2-оксопирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1090	N-((1R,3S)-3-((S)-3-(диметиламино)-2-оксопирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1091	N-((1R,3R)-3-((R)-4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1092	N-((1R,3S)-3-((R)-4-ацетил-2-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1093	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((R)-6-оксооктагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиазин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1094	N-((1R,3S)-3-((R)-4-ацетил-3-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1095	N-((1R,3R)-3-((R)-4-ацетил-3-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1096	N-((1R,3R)-3-((3R,5S)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1097	N-((1R,3S)-3-((3R,5S)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1098	N-((1R,3S)-3-((S)-4-ацетил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1099	N-((1R,3S)-3-((R)-4-ацетил-3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1100	N-((1R,3R)-3-(4-ацетил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1101	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-8-метил-6,9-диоксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1102	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((R)-8-метил-6,9-диоксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1103	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-8-метил-6,9-диоксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1104	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((R)-8-метил-6,9-диоксооктагидро-2H-пиазино[1,2-а]пиазин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид

1105	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксо-2,5,6,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(3H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1106	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-оксо-2,5,6,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(3H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1107	N-((3S,5S)-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1-метилпиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1108	N-((3R,5R)-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1-метилпиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1109	N-((3R,5S)-5-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-1-метилпиперидин-3-ил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1110	N-((1S,3R)-3-(5-((диметиламино)метил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1111	4-фтор-7-метил-N-(3-(3-оксотетрагидро-3H-оксазол[3,4-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1112	4-фтор-N-((1R,3S)-3-(4-изобутирил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1113	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-пропионил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1114	N-((1R,3S)-3-(4-((E)-N ⁱ -циано-N-метилкарбамимидоил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1115	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(4-((E)-1-(метиламино)-2-нитровинил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1116	N-((1R,3S)-3-(4-((E)-1-(цианоимино)этил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1117	4-фтор-N-((1R,3S)-3-(4-(2-гидроксиацетил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1118	N-((1R,3S)-3-(1-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1119	N-((1R,3S)-3-((R)-3-(N-этил-2-гидроксиацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1120	N-((1R,3R)-3-((R)-3-(N-этил-2-гидроксиацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1121	N-((1R,3S)-3-((R)-3-(N-этилметилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

1122	N-((1R,3R)-3-((R)-3-(N-этилметилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1123	N-((1R,3R)-3-((3R,5R)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1124	N-((1R,3R)-3-(1-ацетилпиперидин-4-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1125	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1126	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((R)-2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1127	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1128	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((R)-2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1129	N-((1R,3S)-3-((S)-3-(N-этил-2-гидроксиацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1130	N-((1R,3R)-3-((S)-3-(N-этил-2-гидроксиацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1131	N-((1R,3S)-3-((S)-3-(N-этилметилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1132	N-((1R,3R)-3-((S)-3-(N-этилметилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1133	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((R)-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1134	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((R)-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1135	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1136	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-3-оксотетрагидро-3H-оксазоло[3,4-а]пиразин-7(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1137	N-((1R,3R)-3-(7-ацетил-4,7-дiazаспиро[2.5]октан-4-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1138	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-4-оксогексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид

1139	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-4-оксогексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1140	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((R)-4-оксогексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1141	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((R)-4-оксогексагидропиразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1142	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(2-метил-3-оксо-2,5,6,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(3H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1143	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(6-оксо-1,3,4,6-тетрагидро-2H-пиридо[1,2-а]пиразин-2-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1144	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((S)-3-(2-гидрокси-N,2-диметилпропанамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1145	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((S)-3-(2-гидрокси-N,2-диметилпропанамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1146	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((R)-3-(2-гидрокси-N,2-диметилпропанамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1147	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((R)-3-(2-гидрокси-N,2-диметилпропанамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1148	N-((1R,3R)-3-(4-((E)-1-(цианоимино)этил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1149	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((R)-3-(N-(2-гидроксиэтил)метилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1150	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((R)-3-(N-(2-гидроксиэтил)метилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1151	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((S)-3-(N-(2-гидроксиэтил)метилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид

1152	N-((1R,3R)-3-(4-((E)-N'-циано-N-метилкарбамимидоил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1153	N-(2-хлорбензил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1154	(S)-N-(1-(2-хлорфенил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1155	N-(1-(4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1156	N-(1-(2-хлорфенил)этил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1157	метил 3-(2-хлорфенил)-3-(7-метил-1H-индол-2-карбоксамидо)пропаноат
1158	N-(3-хлор-5-(4-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)пиперидин-1-ил)фенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1159	4-фтор-7-метил-N-(1-метил-5-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-имидазол-2-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
1160	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((R)-3-(2-метокси-N-метилацетамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1161	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((R)-3-(N-(2-гидроксиэтил)метилсульфонамидо)пирролидин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1H-инден-2-карбоксамид
1162	N-((1R,3S)-3-((3S,5S)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1163	N-((1R,3R)-3-((3S,5S)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1164	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((R)-4-пропионил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1165	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-оксо-4,6,7,9-тетрагидро-8H-пиразино[1,2-а]пиримидин-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1166	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(3-оксо-2,5,6,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-7(3H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1167	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((S)-4-пропионил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1168	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((S)-4-пропионил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1169	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-((E)-1-(метиламино)-2-нитровинил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1170	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-

	ил)карбамоил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
1171	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((S)-4-изобутирил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1172	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((S)-4-изобутирил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1173	4-фтор-N-((1R,3S)-3-((S)-4-(2-гидроксиацетил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1174	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((S)-4-(2-гидроксиацетил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1175	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((R)-4-изобутирил-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1176	4-фтор-N-((1R,3R)-3-((R)-4-(2-гидроксиацетил)-3-(трифторметил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1177	N-((1R,3S)-3-((3aR,6aS)-5-ацетилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1178	N-((1R,3R)-3-((3aR,6aS)-5-ацетилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1179	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-(2-метил-3-оксо-2,5,6,8-тетрагидроимидазо[1,5-а]пиазин-7(3H)-ил)циклогексил)-1Н-индол-2-карбоксамид
1180	N-((1R,3S)-3-((3aS,6aS)-1-ацетилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1181	N-((1R,3R)-3-((3aS,6aS)-1-ацетилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1182	N-((1R,3S)-3-((3aR,6aR)-1-ацетилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1183	N-((1R,3R)-3-((3aR,6aR)-1-ацетилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1184	N-((1R,3S)-3-((3aS,6aS)-4-ацетилгексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1185	N-((1R,3S)-3-((3aR,6aR)-4-ацетилгексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1186	N-((1R,3R)-3-((3aS,6aS)-4-ацетилгексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1187	N-((1R,3R)-3-((3aR,6aR)-4-ацетилгексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-

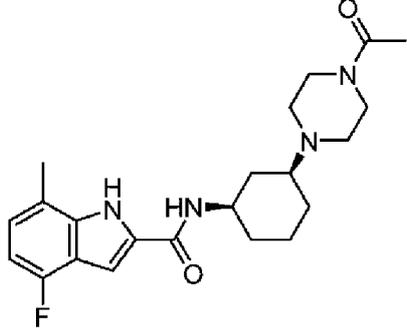
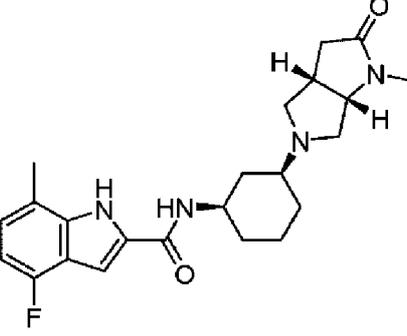
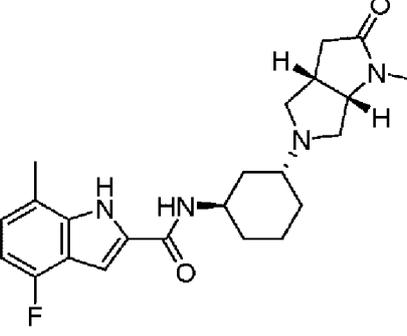
	ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1188	4-фтор-7-метил-N-((1S,3R)-3-(6-оксо-1,4,5,6-тетрагидро-1,2,4-триазин-3-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1189	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-(N-(оксетан-3-ил)ацетиламино)пирролидин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1190	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-(3-оксо-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1191	4-фтор-7-метил-N-(1'-метил-2'-оксо-[1,4'-бипиперидин]-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид
1192	N-((1R,3S)-3-((3R,5R)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1193	N-((1R,3R)-3-((3R,5R)-4-ацетил-3,5-диметилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1194	(R)-4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-(N-метилацетиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1195	(S)-4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-(N-метилацетиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1196	4-фтор-N-(3-фтор-5-((S)-3-((R)-2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиазин-7(1H)-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1197	4-фтор-N-(3-фтор-5-((S)-3-((S)-2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиазин-7(1H)-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1198	4-фтор-N-(3-фтор-5-((R)-3-((S)-2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиазин-7(1H)-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1199	4-фтор-N-(3-фтор-5-((R)-3-((R)-2-метил-3-оксогексагидроимидазо[1,5-а]пиазин-7(1H)-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1200	(R)-N-(3-(3-(диметиламино)-2-оксопирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1201	(S)-N-(3-(3-(диметиламино)-2-оксопирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1202	(R)-N-(3-(3-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1-

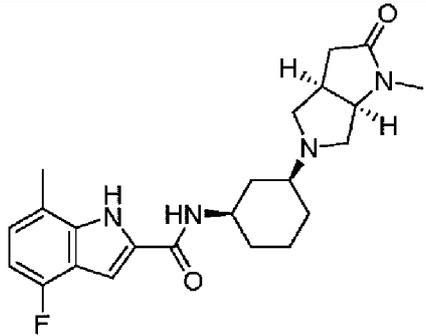
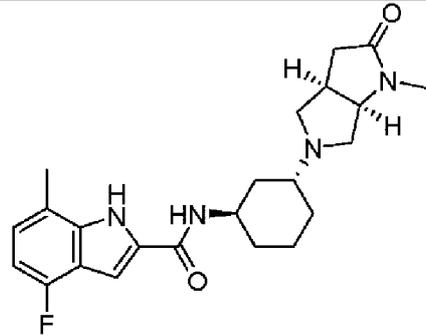
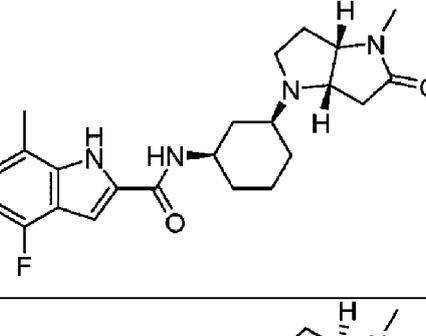
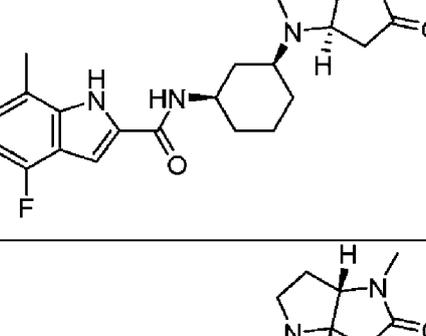
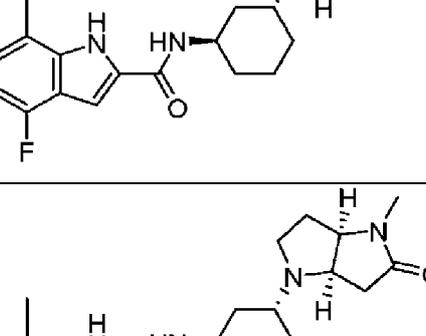
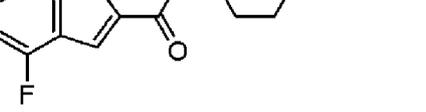
	ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1203	(R)-N-(3-(3-(4-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1204	(S)-N-(3-(3-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1205	(R)-N-(3-(3-(4-(2-амино-2-оксоэтил)пиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1206	(S)-N-(3-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1207	(R)-N-(3-(3-(1,1-диоксидотиоморфолино)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1208	(R)-N-(3-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1209	(S)-N-(3-(3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1210	(S)-4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-морфолинопирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1211	(R)-4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-морфолинопирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1212	N-(3-((3aR,6aR)-4-ацетилгексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1213	N-(3-((3aR,6aS)-4-ацетилгексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1214	N-(3-((3aS,6aS)-4-ацетилгексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1215	N-(3-((3aS,6aR)-4-ацетилгексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1216	N-(3-((3aR,6aR)-1-ацетилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1217	N-(3-((3aS,6aR)-1-ацетилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1218	N-(3-((3aS,6aS)-1-ацетилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-5-фторфенил)-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксамид
1219	N-(3-((3aR,6aS)-1-ацетилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)-5-

	фторфенил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1220	4-фтор-N-(3-фтор-5-((S)-3-((S)-2-(гидроксиметил)морфолино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1221	4-фтор-N-(3-фтор-5-((S)-3-((R)-2-(гидроксиметил)морфолино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1222	4-фтор-N-(3-фтор-5-((R)-3-((R)-2-(гидроксиметил)морфолино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1223	4-фтор-N-(3-фтор-5-((R)-3-((S)-2-(гидроксиметил)морфолино)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1224	(R)-4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1225	(S)-4-фтор-N-(3-фтор-5-(3-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пирролидин-1-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1226	(S)-4-фтор-N-(3-фтор-5-(2-оксо-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1227	(R)-4-фтор-N-(3-фтор-5-(2-оксо-[1,3'-бипирролидин]-1'-ил)фенил)-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид
1228	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((3aS,6aS)-1-метил-2-оксогексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1229	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((3aS,6aS)-1-метил-2-оксогексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1230	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((3aR,6aR)-1-метил-2-оксогексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1231	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((3aR,6aR)-1-метил-2-оксогексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1232	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((3aS,6aS)-4-метил-5-оксогексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1233	4-фтор-7-метил-N-((1R,3S)-3-((3aR,6aR)-4-метил-5-оксогексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-

	карбоксамид
1234	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((3aS,6aS)-4-метил-5-оксогексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид
1235	4-фтор-7-метил-N-((1R,3R)-3-((3aR,6aR)-4-метил-5-оксогексагидропирроло[3,2-b]пиррол-1(2H)-ил)циклогексил)-1H-индол-2-карбоксамид

Таблица 1B

№ соед.	СТРУКТУРА	SETD2 (1434-1711)	SETD2 A549
15		0,02	0,05
1228		0,04	0,09
1229		8,8	2

1230		0,04	0,09
1231		9,8	2
1232		0,008	0,01
1233		0,04	0,04
1234		4.2	2
1235		10	2

[00369] Настоящее описание охватывает получение и применение солей соединений по описанию, включая нетоксичные фармацевтически приемлемые соли. Примеры фармацевтически приемлемых аддитивных солей включают неорганические и органические кислотно-аддитивные соли и основные соли. Фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничены ими, соли металлов, такие как соль натрия, соль калия, соль цезия и подобные; щелочноземельных металлов, такие как соль кальция, соль магния и подобные; соли органических аминов, такие как соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль этаноламина, соль триэтаноламина, соль дициклогексиламина, соль N,N'-дибензилэтилендиамин и подобные; соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, фосфат, сульфат и подобные; соли органических кислот, такие как цитрат, лактат, тартрат, малеат, фумарат, манделат, ацетат, дихлорацетат, трифторацетат, оксалат, формиат и подобные; сульфонаты, такие как метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и подобные; и соли аминокислот, таких как аргинат, аспаргинат, глутамат и подобные. Термин «фармацевтически приемлемая соль», используемый в настоящем документе, относится к любой соли, *например*, полученной реакцией с кислотой или основанием соединения по описанию, которая физиологически переносится субъектом-мишенью (*например*, млекопитающим, *например*, человеком).

[00370] Кисотно-аддитивные соли могут быть образованы путем смешивания раствора конкретного соединения по описанию с раствором фармацевтически приемлемой нетоксичной кислоты, такой как хлористоводородная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, уксусная кислота, лимонная кислота, винная кислота, угольная кислота, фосфорная кислота, щавелевая кислота, дихлоруксусная кислота или подобная. Основные соли могут быть образованы путем смешивания раствора соединения по настоящему описанию с раствором фармацевтически приемлемого нетоксичного основания, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия и подобные.

[00371] Настоящее описание охватывает получение и применение сольватов соединений по описанию. Сольваты обычно существенно не изменяют физиологическую активность или токсичность соединений и, как таковые, могут действовать как фармакологические эквиваленты. Термин «сольват», используемый в настоящем документе, представляет собой комбинацию, физическую ассоциацию и/или сольватацию соединения по описанию с молекулой растворителя, такой как, *например*, дисольват, моносольват или гемисольват, где отношение молекулы растворителя к соединению по настоящему описанию составляет примерно 2:1, примерно 1:1 или примерно 1:2, соответственно. Эта физическая ассоциация включает в себя разные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В некоторых случаях, сольват может быть выделен, например, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку твердого кристаллического вещества. Таким образом, термин «сольват» включает как растворенные, так и выделяемые сольваты. Соединения по описанию могут присутствовать в виде сольватированных форм с фармацевтически

приемлемым растворителем, таким как вода, метанол, этанол и подобные, и предполагается, что описание включает как сольватированные, так и не сольватированные формы соединений по описанию. Одним из типов сольватов является гидрат. «Гидрат» относится к определенной подгруппе сольватов, где молекулой растворителя является вода. Сольваты обычно могут действовать как фармакологические эквиваленты. Получение сольватов известно в данной области техники. См., например, M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004), где описано получение сольватов флуконазола с этилацетатом и водой. Аналогичное получение сольватов, гемисольватов, гидратов и подобных описано E.C. van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004) и A.L. Bingham *et al.*, *Chem. Commun.* 603-604 (2001). Типовой неограничивающий процесс получения сольвата включает растворение соединения по описанию в желаемом растворителе (органическом, воде или их смеси) при температуре от выше 20°C до примерно 25°C, затем охлаждение раствора со скоростью, достаточной для образования кристаллов, и выделение кристаллов известными способами, *например* фильтрацией. Для подтверждения присутствия растворителя в кристалле сольвата можно использовать аналитические методы, такие как инфракрасная спектроскопия.

II. Вторые терапевтические агенты

[00372] В одном варианте осуществления, терапевтические способы, применения, композиции и наборы по настоящему описанию включают введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию в комбинации с терапевтически эффективным количеством второго терапевтического агента субъекту, нуждающемуся в этом.

[00373] Термин «второй терапевтический агент», используемый в настоящем документе, включает один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, один или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов ферментов репарации повреждений ДНК, один или несколько ингибиторов SYK или один или несколько ингибиторов MEK или их комбинацию.

[00374] В одном варианте осуществления, второй терапевтический агент содержит одно соединение из одного класса лекарственных средств, т.е. один ингибитор ВТК, одно анти-CD20 моноклональное антитело, один алкилирующий агент, один ингибитор топоизомеразы II, один алкалоид барвинка, одно лекарственное средство на основе платины, один нуклеозидный противораковый агент, один ингибитор PI3K, один ингибитор CDK4/6, один ингибитор CARM1, ингибитор фермента репарации повреждений ДНК, один ингибитор SYK или один ингибитор MEK.

[00375] В другом варианте осуществления, второй терапевтический агент включает ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб, ритуксимаб, мафосфамид, доксорубицин,

винкристин, цитарабин, карбоплатин, этопозид, гемцитабин, оксалиплатин, копанлисиб, палбоциклиб или EZM2302.

[00376] В другом варианте осуществления, второй терапевтический агент содержит два разных соединения из одного класса лекарственных средств, например, два разных ингибитора ВТК, два разных анти-CD20 моноклональных антитела, два разных алкилирующих агента, два разных ингибитора топоизомеразы II, два разных алкалоида барвинка, два разных лекарственных средства на основе платины, два разных нуклеозидных противораковых агента, два разных ингибитора PI3K, два разных ингибитора CDK4/6 или два разных ингибитора CARM1.

[00377] В другом варианте осуществления, второй терапевтический агент содержит три разных соединения из одного класса лекарственных средств, например, три разных ингибитора ВТК, три разных анти-CD20 моноклональных антитела, три разных алкилирующих агента, три разных ингибитора топоизомеразы II, три разных алкалоида барвинка, три разных лекарственных средства на основе платины, три разных нуклеозидных противораковых средства, три разных ингибитора PI3K, три разных ингибитора CDK4/6 или три разных ингибитора CARM1.

[00378] В другом варианте осуществления, второй терапевтический агент содержит три разных соединения из двух классов лекарственных средств, например, два разных ингибитора ВТК и один ингибитор PI3Ki; два разных ингибитора CDK4/6 и один ингибитор CARM1; и так далее.

[00379] В другом варианте осуществления, второй терапевтический агент включает соединения двух разных классов лекарственных средств. Например, в одном варианте осуществления, второй терапевтический агент содержит первое соединение из первого класса лекарственных средств и второе соединение из второго класса лекарственных средств, причем первый класс лекарственных средств и второй класс лекарственных средств разные. В конкретном неограничивающем примере, второй терапевтический агент содержит ингибитор ВТК, например, ибрутиниб, и ингибитор PI3Ki, например, копанлисиб. Неограничивающие -примеры комбинаций первого и второго классов лекарственных средств второго терапевтического агента представлены в таблице 4.

Таблица 4

№	Класс лекарственных средств № 1	Класс лекарственных средств № 2
1	ингибитор ВТК	анти-CD20 mAb
2	ингибитор ВТК	алкилирующий агент
3	ингибитор ВТК	ингибитор топоизомеразы II
4	ингибитор ВТК	алкалоид барвинка
5	ингибитор ВТК	лекарственное средство на основе платины
6	ингибитор ВТК	нуклеозидный противораковый агент

7	ингибитор БТК	ингибитор PI3K
8	ингибитор БТК	ингибитор CDK4/6
9	ингибитор БТК	ингибитор CARM1
10	анти-CD20 mAb	алкилирующий агент
11	анти-CD20 mAb	ингибитор топоизомеразы II
12	анти-CD20 mAb	алкалоид барвинка
13	анти-CD20 mAb	лекарственное средство на основе платины
14	анти-CD20 mAb	нуклеозидный противораковый агент
15	анти-CD20 mAb	ингибитор PI3K
16	анти-CD20 mAb	ингибитор CDK4/6
17	анти-CD20 mAb	ингибитор CARM1
18	алкилирующий агент	ингибитор топоизомеразы II
19	алкилирующий агент	алкалоид барвинка
20	алкилирующий агент	лекарственное средство на основе платины
21	алкилирующий агент	нуклеозидный противораковый агент
22	алкилирующий агент	ингибитор PI3K
23	алкилирующий агент	ингибитор CDK4/6
24	алкилирующий агент	ингибитор CARM1
25	ингибитор топоизомеразы II	алкалоид барвинка
26	ингибитор топоизомеразы II	лекарственное средство на основе платины
27	ингибитор топоизомеразы II	нуклеозидный противораковый агент
28	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор PI3K
29	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор CDK4/6
30	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор CARM1
31	алкалоид барвинка	лекарственное средство на основе платины
32	алкалоид барвинка	нуклеозидный противораковый агент
33	алкалоид барвинка	ингибитор PI3K
34	алкалоид барвинка	ингибитор CDK4/6
35	алкалоид барвинка	ингибитор CARM1
36	лекарственное средство на основе	нуклеозидный противораковый агент

	платины	
37	лекарственное средство на основе платины	ингибитор PI3K
38	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CDK4/6
39	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CARM1
40	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор PI3K
41	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CDK4/6
42	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CARM1
43	ингибитор PI3K	ингибитор CDK4/6
44	ингибитор PI3K	ингибитор CARM1
45	ингибитор CDK4/6	ингибитор CARM1

[00380] В другом варианте осуществления, второй терапевтический агент включает соединения трех разных классов лекарственных средств. Например, в одном варианте осуществления второй терапевтический агент содержит первое соединение из первого класса лекарственных средств, второе соединение из второго класса лекарственных средств и третье соединение из третьего класса лекарственных средств, где первый класс лекарственных средств, второй класс лекарственных средств класс и третий класс наркотиков разные. Неограничивающие примеры комбинаций первого, второго и третьего классов лекарственных средств второго терапевтического агента представлены в таблице 5.

Таблица 5

№	Класс лекарственных средств № 1	Класс лекарственных средств № 2	Класс лекарственных средств № 3
1	ингибитор БТК	анти-CD20 mAb	алкилирующий агент
2	ингибитор БТК	анти-CD20 mAb	ингибитор топоизомеразы II
3	ингибитор БТК	анти-CD20 mAb	алкалоид барвинка
4	ингибитор БТК	анти-CD20 mAb	лекарственное средство на основе платины
5	ингибитор БТК	анти-CD20 mAb	нуклеозидный противораковый агент
6	ингибитор БТК	анти-CD20 mAb	ингибитор PI3K
7	ингибитор БТК	анти-CD20 mAb	ингибитор CDK4/6
8	ингибитор БТК	анти-CD20 mAb	ингибитор CARM1
9	ингибитор БТК	алкилирующий агент	ингибитор топоизомеразы II

10	ингибитор БТК	алкилирующий агент	алкалоид барвинка
11	ингибитор БТК	алкилирующий агент	лекарственное средство на основе платины
12	ингибитор БТК	алкилирующий агент	нуклеозидный противораковый агент
13	ингибитор БТК	алкилирующий агент	ингибитор PI3K
14	ингибитор БТК	алкилирующий агент	ингибитор CDK4/6
15	ингибитор БТК	алкилирующий агент	ингибитор CARM1
16	ингибитор БТК	ингибитор топоизомеразы II	алкалоид барвинка
17	ингибитор БТК	ингибитор топоизомеразы II	лекарственное средство на основе платины
18	ингибитор БТК	ингибитор топоизомеразы II	нуклеозидный противораковый агент
19	ингибитор БТК	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор PI3K
20	ингибитор БТК	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор CDK4/6
21	ингибитор БТК	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор CARM1
22	ингибитор БТК	алкалоид барвинка	лекарственное средство на основе платины
23	ингибитор БТК	алкалоид барвинка	нуклеозидный противораковый агент
24	ингибитор БТК	алкалоид барвинка	ингибитор PI3K
25	ингибитор БТК	алкалоид барвинка	ингибитор CDK4/6
26	ингибитор БТК	алкалоид барвинка	ингибитор CARM1
27	ингибитор БТК	лекарственное средство на основе платины	нуклеозидный противораковый агент
28	ингибитор БТК	лекарственное средство на основе платины	ингибитор PI3K
29	ингибитор БТК	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CDK4/6
30	ингибитор БТК	лекарственное средство	ингибитор CARM1

		на основе платины	
31	ингибитор БТК	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор PI3K
32	ингибитор БТК	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CDK4/6
33	ингибитор БТК	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CARM1
34	ингибитор БТК	ингибитор PI3K	ингибитор CDK4/6
35	ингибитор БТК	ингибитор PI3K	ингибитор CARM1
36	ингибитор БТК	ингибитор CDK4/6	ингибитор CARM1
37	анти-CD20 mAb	алкилирующий агент	ингибитор топоизомеразы II
38	анти-CD20 mAb	алкилирующий агент	алкалоид барвинка
39	анти-CD20 mAb	алкилирующий агент	лекарственное средство на основе платины
40	анти-CD20 mAb	алкилирующий агент	нуклеозидный противораковый агент
41	анти-CD20 mAb	алкилирующий агент	ингибитор PI3K
42	анти-CD20 mAb	алкилирующий агент	ингибитор CDK4/6
43	анти-CD20 mAb	алкилирующий агент	ингибитор CARM1
44	анти-CD20 mAb	ингибитор топоизомеразы II	алкалоид барвинка
45	анти-CD20 mAb	ингибитор топоизомеразы II	лекарственное средство на основе платины
46	анти-CD20 mAb	ингибитор топоизомеразы II	нуклеозидный противораковый агент
47	анти-CD20 mAb	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор PI3K
48	анти-CD20 mAb	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор CDK4/6
49	анти-CD20 mAb	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор CARM1
50	анти-CD20 mAb	алкалоид барвинка	лекарственное средство на основе платины
51	анти-CD20 mAb	алкалоид барвинка	нуклеозидный

			противораковый агент
52	анти-CD20 mAb	алкалоид барвинка	ингибитор PI3K
53	анти-CD20 mAb	алкалоид барвинка	ингибитор CDK4/6
54	анти-CD20 mAb	алкалоид барвинка	ингибитор CARM1
55	анти-CD20 mAb	лекарственное средство на основе платины	нуклеозидный противораковый агент
56	анти-CD20 mAb	лекарственное средство на основе платины	ингибитор PI3K
57	анти-CD20 mAb	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CDK4/6
58	анти-CD20 mAb	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CARM1
59	анти-CD20 mAb	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор PI3K
60	анти-CD20 mAb	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CDK4/6
61	анти-CD20 mAb	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CARM1
62	анти-CD20 mAb	ингибитор PI3K	ингибитор CDK4/6
63	анти-CD20 mAb	ингибитор PI3K	ингибитор CARM1
64	анти-CD20 mAb	ингибитор CDK4/6	ингибитор CARM1
65	алкилирующий агент	ингибитор топоизомеразы II	алкалоид барвинка
66	алкилирующий агент	ингибитор топоизомеразы II	лекарственное средство на основе платины
67	алкилирующий агент	ингибитор топоизомеразы II	нуклеозидный противораковый агент
68	алкилирующий агент	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор PI3K
69	алкилирующий агент	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор CDK4/6
70	алкилирующий агент	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор CARM1
71	алкилирующий агент	алкалоид барвинка	лекарственное средство на

			основе платины
72	алкилирующий агент	алкалоид барвинка	нуклеозидный противораковый агент
73	алкилирующий агент	алкалоид барвинка	ингибитор PI3K
74	алкилирующий агент	алкалоид барвинка	ингибитор CDK4/6
75	алкилирующий агент	алкалоид барвинка	ингибитор CARM1
76	алкилирующий агент	лекарственное средство на основе платины	нуклеозидный противораковый агент
77	алкилирующий агент	лекарственное средство на основе платины	ингибитор PI3K
78	алкилирующий агент	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CDK4/6
79	алкилирующий агент	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CARM1
80	алкилирующий агент	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор PI3K
81	алкилирующий агент	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CDK4/6
82	алкилирующий агент	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CARM1
83	алкилирующий агент	ингибитор PI3K	ингибитор CDK4/6
84	алкилирующий агент	ингибитор PI3K	ингибитор CARM1
85	алкилирующий агент	ингибитор CDK4/6	ингибитор CARM1
86	ингибитор топоизомеразы II	алкалоид барвинка	лекарственное средство на основе платины
87	ингибитор топоизомеразы II	алкалоид барвинка	нуклеозидный противораковый агент
88	ингибитор топоизомеразы II	алкалоид барвинка	ингибитор PI3K
89	ингибитор топоизомеразы II	алкалоид барвинка	ингибитор CDK4/6
90	ингибитор топоизомеразы II	алкалоид барвинка	ингибитор CARM1
91	ингибитор	лекарственное средство	нуклеозидный

	топоизомеразы II	на основе платины	противораковый агент
92	ингибитор топоизомеразы II	лекарственное средство на основе платины	ингибитор PI3K
93	ингибитор топоизомеразы II	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CDK4/6
94	ингибитор топоизомеразы II	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CARM1
95	ингибитор топоизомеразы II	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор PI3K
96	ингибитор топоизомеразы II	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CDK4/6
97	ингибитор топоизомеразы II	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CARM1
98	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор PI3K	ингибитор CDK4/6
99	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор PI3K	ингибитор CARM1
100	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор CDK4/6	ингибитор CARM1
101	алкалоид барвинка	лекарственное средство на основе платины	нуклеозидный противораковый агент
102	алкалоид барвинка	лекарственное средство на основе платины	ингибитор PI3K
103	алкалоид барвинка	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CDK4/6
104	алкалоид барвинка	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CARM1
105	алкалоид барвинка	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор PI3K
106	алкалоид барвинка	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CDK4/6
107	алкалоид барвинка	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CARM1
108	алкалоид барвинка	ингибитор PI3K	ингибитор CDK4/6

109	алкалоид барвинка	ингибитор PI3K	ингибитор CARM1
110	алкалоид барвинка	ингибитор CDK4/6	ингибитор CARM1
111	лекарственное средство на основе платины	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор PI3K
112	лекарственное средство на основе платины	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CDK4/6
113	лекарственное средство на основе платины	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CARM1
114	лекарственное средство на основе платины	ингибитор PI3K	ингибитор CDK4/6
115	лекарственное средство на основе платины	ингибитор PI3K	ингибитор CARM1
116	лекарственное средство на основе платины	ингибитор CDK4/6	ингибитор CARM1
117	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор PI3K	ингибитор CDK4/6
118	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор PI3K	ингибитор CARM1
119	нуклеозидный противораковый агент	ингибитор CDK4/6	ингибитор CARM1
120	ингибитор PI3K	ингибитор CDK4/6	ингибитор CARM1

III. Третьи терапевтические агенты

[00381] В одном варианте осуществления, терапевтические способы, применения, композиции и наборы по настоящему описанию включают введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию в комбинации с терапевтически эффективным количеством второго терапевтического агента и терапевтически эффективным количеством третьего терапевтического агента субъекту, нуждающемуся в этом.

[00382] Термин «третий терапевтический агент», используемый в настоящем документе, включает один или несколько агонистов глюкокортикоидных рецепторов, одно

или несколько иммуномодулирующих лекарственных средств, один или несколько ингибиторов протеасом, один или несколько ингибиторов Bcl-2, один или несколько модуляторов плейотропного пути, один или несколько ингибиторов XPO1, один или несколько ингибиторов гистондеацетилазы, один или несколько ингибиторов EZH2 или их комбинацию.

[00383] В одном варианте осуществления, третий терапевтический агент содержит одно соединение из одного класса лекарственных средств, т.е. один агонист глюкокортикоидных рецепторов, одно иммуномодулирующее лекарственное средство, один ингибитор протеасом, один ингибитор Bcl-2, один модулятор плейотропного пути, один ингибитор XPO1, один ингибитор гистондеацетилазы. или один ингибитор EZH2.

[00384] В другом варианте осуществления, третий терапевтический агент содержит два разных соединения из одного класса лекарственных средств, например, два разных агониста глюкокортикоидных рецепторов, например, дексаметазон и преднизон, два разных иммуномодулирующих лекарственных средства, два разных ингибитора протеасом, два разных ингибитора Bcl-2, два разных модулятора плейотропного пути, два разных ингибитора XPO1, два разных ингибитора гистондеацетилазы или два разных ингибитора EZH2.

[00385] В другом варианте осуществления, третий терапевтический агент содержит три разных соединения из одного класса лекарственных средств, например, три разных агониста глюкокортикоидных рецепторов, например, дексаметазон, преднизон и метилпреднизолон, три разных иммуномодулирующих лекарственных средства, три разных ингибитора протеасом, три разных ингибитора Bcl-2, три разных модулятора плейотропного пути, три разных ингибитора XPO1, три разных ингибитора гистондеацетилазы или три разных ингибитора EZH2.

[00386] В другом варианте осуществления, третий терапевтический агент содержит три разных соединения из двух классов лекарственных средств, например, два разных агониста глюкокортикоидных рецепторов, например, дексаметазон и преднизон, и одно иммуномодулирующее лекарственное средство; два разных агониста глюкокортикоидных рецепторов и один ингибитор протеасом; и так далее.

[00387] В другом варианте осуществления, третий терапевтический агент включает соединения двух разных классов лекарственных средств. Например, в одном варианте осуществления, второй терапевтический агент содержит первое соединение из первого класса лекарственных средств и второе соединение из второго класса лекарственных средств, где первый класс лекарственных средств и второй класс лекарственных средств разные. В конкретном неограничивающем примере, третий терапевтический агент содержит ингибитор EZH2, например, таземетостат, и иммуномодулирующее лекарственное средство, например, ленолиминид. Неограничивающие примеры комбинаций первого и второго классов лекарственных средств третьего терапевтического агента представлены в таблице 6.

Таблица 6

№	Класс лекарственных средств № 1	Класс лекарственных средств № 2
1	агонист GR	IMiD
2	агонист GR	ингибитор протеасом
3	агонист GR	ингибитор Bcl-2
4	агонист GR	модулятор плейотропного пути
5	агонист GR	ингибитор XPO1
6	агонист GR	ингибитор HDAC
7	агонист GR	ингибитор EZH2
8	IMiD	ингибитор протеасом
9	IMiD	ингибитор Bcl-2
10	IMiD	модулятор плейотропного пути
11	IMiD	ингибитор XPO1
12	IMiD	ингибитор HDAC
13	IMiD	ингибитор EZH2
14	ингибитор протеасом	ингибитор Bcl-2
15	ингибитор протеасом	модулятор плейотропного пути
16	ингибитор протеасом	ингибитор XPO1
17	ингибитор протеасом	ингибитор HDAC
18	ингибитор протеасом	ингибитор EZH2
19	ингибитор Bcl-2	модулятор плейотропного пути
20	ингибитор Bcl-2	ингибитор XPO1
21	ингибитор Bcl-2	ингибитор HDAC
22	ингибитор Bcl-2	ингибитор EZH2
23	модулятор плейотропного пути	ингибитор XPO1
24	модулятор плейотропного пути	ингибитор HDAC
25	модулятор плейотропного пути	ингибитор EZH2
26	ингибитор XPO1	ингибитор HDAC
27	ингибитор XPO1	ингибитор EZH2
28	ингибитор HDAC	ингибитор EZH2

[00388] В другом варианте осуществления, третий терапевтический агент включает соединения трех разных классов лекарственных средств. Например, в одном варианте осуществления, второй терапевтический агент содержит первое соединение из первого класса лекарственных средств, второе соединение из второго класса лекарственных средств и третье соединение из третьего класса лекарственных средств, где первый класс лекарственных средств, второй класс лекарственных средств класс и третий класс

лекарственных средств разные. Неограничивающие примеры комбинаций первого, второго и третьего классов лекарственных средств третьего терапевтического агента представлены в таблице 7.

Таблица 7

№	Класс лекарственных средств № 1	Класс лекарственных средств № 2	Класс лекарственных средств № 3
1	агонист GR	IMiD	ингибитор протеасом
2	агонист GR	IMiD	ингибитор Bcl-2
3	агонист GR	IMiD	модулятор плейотропного пути
4	агонист GR	IMiD	ингибитор XPO1
5	агонист GR	IMiD	ингибитор HDAC
6	агонист GR	IMiD	ингибитор EZH2
7	агонист GR	ингибитор протеасом	ингибитор Bcl-2
8	агонист GR	ингибитор протеасом	модулятор плейотропного пути
9	агонист GR	ингибитор протеасом	ингибитор XPO1
10	агонист GR	ингибитор протеасом	ингибитор HDAC
11	агонист GR	ингибитор протеасом	ингибитор EZH2
12	агонист GR	ингибитор Bcl-2	модулятор плейотропного пути
13	агонист GR	ингибитор Bcl-2	ингибитор XPO1
14	агонист GR	ингибитор Bcl-2	ингибитор HDAC
15	агонист GR	ингибитор Bcl-2	ингибитор EZH2
16	агонист GR	модулятор плейотропного пути	ингибитор XPO1
17	агонист GR	модулятор плейотропного пути	ингибитор HDAC
18	агонист GR	модулятор плейотропного пути	ингибитор EZH2
19	агонист GR	ингибитор XPO1	ингибитор HDAC
20	агонист GR	ингибитор XPO1	ингибитор EZH2
21	агонист GR	ингибитор HDAC	ингибитор EZH2
22	IMiD	ингибитор протеасом	ингибитор Bcl-2
23	IMiD	ингибитор протеасом	модулятор плейотропного

			пути
24	IMiD	ингибитор протеасом	ингибитор XPO1
25	IMiD	ингибитор протеасом	ингибитор HDAC
26	IMiD	ингибитор протеасом	ингибитор EZH2
27	IMiD	ингибитор Bcl-2	модулятор плейотропного пути
28	IMiD	ингибитор Bcl-2	ингибитор XPO1
29	IMiD	ингибитор Bcl-2	ингибитор HDAC
30	IMiD	ингибитор Bcl-2	ингибитор EZH2
31	IMiD	модулятор плейотропного пути	ингибитор XPO1
32	IMiD	модулятор плейотропного пути	ингибитор HDAC
33	IMiD	модулятор плейотропного пути	ингибитор EZH2
34	IMiD	ингибитор XPO1	ингибитор HDAC
35	IMiD	ингибитор XPO1	ингибитор EZH2
36	IMiD	ингибитор HDAC	ингибитор EZH2
37	ингибитор протеасом	ингибитор Bcl-2	модулятор плейотропного пути
38	ингибитор протеасом	ингибитор Bcl-2	ингибитор XPO1
39	ингибитор протеасом	ингибитор Bcl-2	ингибитор HDAC
40	ингибитор протеасом	ингибитор Bcl-2	ингибитор EZH2
41	ингибитор протеасом	модулятор плейотропного пути	ингибитор XPO1
42	ингибитор протеасом	модулятор плейотропного пути	ингибитор HDAC
43	ингибитор протеасом	модулятор плейотропного пути	ингибитор EZH2
44	ингибитор протеасом	ингибитор XPO1	ингибитор HDAC
45	ингибитор протеасом	ингибитор XPO1	ингибитор EZH2
46	ингибитор протеасом	ингибитор HDAC	ингибитор EZH2
47	ингибитор Bcl-2	модулятор плейотропного пути	ингибитор XPO1

48	ингибитор Bcl-2	модулятор плейотропного пути	ингибитор HDAC
49	ингибитор Bcl-2	модулятор плейотропного пути	ингибитор EZH2
50	ингибитор Bcl-2	ингибитор XPO1	ингибитор HDAC
51	ингибитор Bcl-2	ингибитор XPO1	ингибитор EZH2
52	ингибитор Bcl-2	ингибитор HDAC	ингибитор EZH2
53	модулятор плейотропного пути	ингибитор XPO1	ингибитор HDAC
54	модулятор плейотропного пути	ингибитор XPO1	ингибитор EZH2
55	модулятор плейотропного пути	ингибитор HDAC	ингибитор EZH2
56	ингибитор XPO1	ингибитор HDAC	ингибитор EZH2

[00389] Неограничивающие примеры комбинаций второго терапевтического агента и третьего терапевтического агента представлены в таблице 8.

Таблица 8

№	Класс лекарственных средств № 1	Класс лекарственных средств № 2
1	ингибитор БТК	IMiD
2	ингибитор БТК	агонист GR
3	ингибитор БТК	ингибитор протеасом
4	ингибитор БТК	ингибитор Bcl-2
5	ингибитор БТК	модулятор плейотропного пути
6	ингибитор БТК	ингибитор XPO1
7	ингибитор БТК	ингибитор HDAC
8	ингибитор БТК	ингибитор EZH2
9	анти-CD20 mAb	IMiD
10	анти-CD20 mAb	агонист GR
11	анти-CD20 mAb	ингибитор протеасом
12	анти-CD20 mAb	ингибитор Bcl-2
13	анти-CD20 mAb	модулятор плейотропного пути
14	анти-CD20 mAb	ингибитор XPO1
15	анти-CD20 mAb	ингибитор HDAC
16	анти-CD20 mAb	ингибитор EZH2

17	алкилирующий агент	IMiD
18	алкилирующий агент	агонист GR
19	алкилирующий агент	ингибитор протеасом
20	алкилирующий агент	ингибитор Bcl-2
21	алкилирующий агент	модулятор плейотропного пути
22	алкилирующий агент	ингибитор XPO1
23	алкилирующий агент	ингибитор HDAC
24	алкилирующий агент	ингибитор EZH2
25	ингибитор топоизомеразы II	IMiD
26	ингибитор топоизомеразы II	агонист GR
27	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор протеасом
28	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор Bcl-2
29	ингибитор топоизомеразы II	модулятор плейотропного пути
30	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор XPO1
31	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор HDAC
32	ингибитор топоизомеразы II	ингибитор EZH2
33	алкалоид барвинка	IMiD
34	алкалоид барвинка	агонист GR
35	алкалоид барвинка	ингибитор протеасом
36	алкалоид барвинка	ингибитор Bcl-2
37	алкалоид барвинка	модулятор плейотропного пути
38	алкалоид барвинка	ингибитор XPO1
39	алкалоид барвинка	ингибитор HDAC
40	алкалоид барвинка	ингибитор EZH2
41	лекарственное средство на основе платины	IMiD
42	лекарственное средство на основе платины	агонист GR
43	лекарственное средство на основе платины	ингибитор протеасом
44	лекарственное средство на основе платины	ингибитор Bcl-2
45	лекарственное средство на основе платины	модулятор плейотропного пути

46	лекарственное средство на основе платины	ингибитор XPO1
47	лекарственное средство на основе платины	ингибитор HDAC
48	лекарственное средство на основе платины	ингибитор EZH2
49	нуклеозидные противораковые средства	IMiD
50	нуклеозидные противораковые средства	агонист GR
51	нуклеозидные противораковые средства	ингибитор протеасом
52	нуклеозидные противораковые средства	ингибитор Bcl-2
53	нуклеозидные противораковые средства	модулятор плейотропного пути
54	нуклеозидные противораковые средства	ингибитор XPO1
55	нуклеозидные противораковые средства	ингибитор HDAC
56	нуклеозидные противораковые средства	ингибитор EZH2
57	ингибитор PI3K	IMiD
58	ингибитор PI3K	агонист GR
59	ингибитор PI3K	ингибитор протеасом
60	ингибитор PI3K	ингибитор Bcl-2
61	ингибитор PI3K	модулятор плейотропного пути
62	ингибитор PI3K	ингибитор XPO1
63	ингибитор PI3K	ингибитор HDAC
64	ингибитор PI3K	ингибитор EZH2
65	ингибитор CDK4/6	IMiD
66	ингибитор CDK4/6	агонист GR
67	ингибитор CDK4/6	ингибитор протеасом
68	ингибитор CDK4/6	ингибитор Bcl-2

69	ингибитор CDK4/6	модулятор плейотропного пути
70	ингибитор CDK4/6	ингибитор XPO1
71	ингибитор CDK4/6	ингибитор HDAC
72	ингибитор CDK4/6	ингибитор EZH2
73	ингибитор CARM1	IMiD
74	ингибитор CARM1	агонист GR
75	ингибитор CARM1	ингибитор протеасом
76	ингибитор CARM1	ингибитор Bcl-2
77	ингибитор CARM1	модулятор плейотропного пути
78	ингибитор CARM1	ингибитор XPO1
79	ингибитор CARM1	ингибитор HDAC
80	ингибитор CARM1	ингибитор EZH2

[00390] Термин «класс лекарственных средств», используемый в настоящем документе, относится к группе биологически активных молекул, т.е. лекарственных средств, на основе их химической природы, механизма действия, например, связывания с одной и той же биологической мишенью, и/или способа действия для лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта. Второй терапевтический агент по настоящему изобретению содержит одну или несколько биологически активных молекул из одного или нескольких классов лекарственных средств. Эти классы лекарственных средств включают ингибиторы ВТК, анти-CD20 моноклональные антитела, алкилирующие агенты, ингибиторы топоизомеразы II, алкалоиды барвинка, лекарственные средства на основе платины, нуклеозидные противораковые агенты, ингибиторы PI3K, ингибиторы CDK4/6, ингибиторы CARM1, ингибиторы фермента репарации повреждения ДНК, ингибиторы SYK и ингибиторы MEK. Аналогично, третий терапевтический агент по настоящему изобретению содержит одну или несколько биологически активных молекул из одного или нескольких классов лекарственных средств. Эти классы лекарственных средств включают агонисты глюкокортикоидных рецепторов, иммуномодулирующие препараты, ингибиторы протеасом, ингибиторы Bcl-2, модуляторы плейотропного пути, ингибиторы XPO1, ингибиторы гистондеацетилазы и ингибиторы EZH2.

[00391] Термины «ингибитор ВТК» или «ВТКи», используемые в настоящем документе, относятся к соединению, которое ингибирует тирозинкиназу Брутона, включая ВТК дикого типа и мутантную ВТК. Ингибиторы ВТК и способы введения ингибиторов ВТК субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы ВТК включают, но не ограничены ими, ибрутиниб, евобрутиниб, тирабрутиниб, спебрутиниб, посельтиниб, пиртобрутиниб (LOXO-305), акалабрутиниб и занубрутиниб.

[00392] Термины «анти-CD20 моноклональное антитело» или «анти-CD20 mAb» в контексте настоящего документа относятся к соединению, которое связывается с CD20. Анти-CD20 моноклональные антитела могут включать биспецифические антитела (BsAb).

Неограничивающим примером биспецифического анти-CD20 антитела является BsAb CD20/CD3. CD20 представляет собой поверхностный антиген В-клеток, тогда как CD3 представляет собой антиген на поверхности Т-клеток. Анти-CD20 моноклональные антитела и способы введения анти-CD20 моноклональных антител субъекту известны в данной области техники. Неограничивающими примерами анти-CD20 моноклональных антител являются ритуксимаб, обинутузумаб, окаратузумаб, ибритумомаб, тиуксетан, тозитумомаб, офатумумаб, окрелизумаб и велтузумаб. Типовыми примерами BsAb являются мосунетузумаб, голимумаб и RGN1979.

[00393] Термин «алкилирующий агент», используемый в настоящем документе, относится к алкилирующему агенту для применения при лечении рака, который присоединяет алкильную группу к ДНК. Неограничивающим примером алкилирующего агента является мафосфамид.

[00394] Термин «ингибитор топоизомеразы II», используемый в настоящем документе, относится к соединению для применения при лечении рака, которое ингибирует топоизомеразу II типа. Типовые ингибиторы топоизомеразы II включают, но не ограничены ими, доксорубин, этопозид, новобиоцин, ципрофлоксацин, тенипозид, NU-331, ICRF-187, ICRF-193 и митиндомид.

[00395] Термин «алкалоид барвинка», используемый в настоящем документе, относится к антимиотическим и антимиототрубочковым алкалоидным агентам, первоначально полученным из растений барвинка. Типовые алкалоиды барвинка включают, но не ограничены ими, винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин, винкаминол, винеридин, винбурнин, винпоцетин, миновинцин, метоксиминовинцин, миновинцинин, винкадифформин, дезоксивинкаминол и винкамаджин.

[00396] Термин «лекарственное средство на основе платины», используемый в настоящем документе, относится к содержащим платину агентам, которые координируются с ДНК, препятствуя репарации ДНК. Типовые лекарственные средства на основе платины включают, но не ограничены ими, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, дициклоплатин, эптаплатин, лобаплатин, мириплатин, недаплатин, пикоплатин, сатраплатин и тетранитрат триплатина.

[00397] Термин «нуклеозидный противораковый агент», используемый в настоящем документе, относится к аналогам нуклеозидов для лечения рака. Типовые нуклеозидные противораковые агенты включают, но не ограничены ими, гемцитабин и цитарабин.

[00398] Термины «ингибитор PI3K» или «PI3Ki», используемые в настоящем документе, относятся к соединению, которое ингибирует фосфоинозитид-3-киназу. Ингибиторы PI3K и способы введения ингибиторов PI3K субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы PI3K включают, но не ограничены ими, копанлисиб, иделалисиб, дувелисиб, таселисиб, бупарлисиб, алпелисиб, умбралисиб, дактолисиб и вокталисиб.

[00399] Термин «ингибитор CDK4/6» или «CDK4/6i», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует два типа циклинзависимой

киназы - CDK4 и CDK6. Ингибиторы CDK4/6 и способы введения ингибиторов CDK4/6 субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы CDK4/6 включают, но не ограничены ими, абемациклиб, рибоциклиб и палбоциклиб.

[00400] Термин «ингибитор CARM1» или «CARM1i», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует коактиватор-ассоциированную аргининметилтрансферазу 1. Ингибиторы CARM1 и способы введения ингибиторов CARM1 субъекту известны в данной области техники. Неограничивающим примером ингибитора CARM1 является EZM2302.

[00401] Термин «агонист глюкокортикоидного рецептора» или «агонист GR» в контексте настоящего описания относится к соединению, которое активирует глюкокортикоидный рецептор. Агонисты глюкокортикоидных рецепторов и способы введения агонистов глюкокортикоидных рецепторов субъекту известны в данной области техники. См., например, Pufall, M.A., *Adv Exp Med Biol.* 872:315-333 (2015). Типовые агонисты глюкокортикоидных рецепторов включают, но не ограничены ими, дексаметазон, гидрокортизон, кортикостерон, преднизолон, метилпреднизолон, преднизон, триамцинолон, мапракорат, циклесонид и (20S)-протопанаксатриол. В одном варианте осуществления, агонистом глюкокортикоидных рецепторов является преднизон. В другом варианте осуществления, агонистом глюкокортикоидных рецепторов является дексаметазон.

[00402] Термин «иммуномодулирующее лекарственное средство» или «IMiD», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует выработку фактора некроза опухоли, интерлейкина 6, иммуноглобулина G и/или VEGF и/или костимулирует T-клетки и NK-клетки, и/или увеличивает продукция интерферона гамма и интерлейкина 2. Иммуномодулирующие лекарственные средства и способы введения иммуномодулирующих лекарственных средств субъекту известны в данной области техники. Типовые иммуномодулирующие лекарственные средства включают, но не ограничены ими, талидомид, леналидомид и помалидомид. В одном варианте осуществления, иммуномодулирующим лекарственным средством является помалидомид.

[00403] Термин «ингибитор протеасом», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое блокирует действие протеасом и, таким образом, предотвращает деградацию проапоптотических факторов, таких как белок p53. Ингибиторы протеасом и способы введения ингибиторов протеасом субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы протеасом включают, но не ограничены ими, бортезомиб, карфилзомиб и иксазомиб. В одном варианте осуществления, ингибитором протеасом является бортезомиб.

[00404] Термин «ингибитор Bcl-2», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует антиапоптотический белок Bcl2. Ингибиторы Bcl-2 и способы введения ингибиторов Bcl-2 субъекту известны в данной области техники. Примеры ингибиторов Bcl-2 включают, но не ограничены ими, навитоклакс (ABT-263),

ABT-737, Сабутоклакс, АТ-1019 (Госсипол), TW37, венетоклакс (ABT-199), обатоклакс, НА14-1, А-1155463, А-1331852 и WENI539. В одном варианте осуществления, ингибитором Вcl-2 является венетоклакс.

[00405] Термин «модулятор плейотропного пути», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое связывается с церебллоном, чтобы способствовать деградации белка. Модуляторы плейотропного пути и способы введения модуляторов плейотропного пути субъекту известны в данной области техники. См., например, Hagner *et al.*, *Blood* 126:779-789 (2017). Неограничивающим примером модулятора плейотропного пути является СС-122.

[00406] Термин «ингибитор XPO1», используемый в настоящем документе, относится к ингибитору экспортина-1 (также известного как гомолог белка 1 поддержания участка хромосомы; CRM1). Ингибиторы XPO1 и способы введения ингибиторов XPO1 субъекту известны в данной области техники. См., например, Wang and Liu, *Stem Cell Invest* 6:6 (2019). Неограничивающим примером ингибитора XPO1 является селинексор.

[00407] Термин «ингибитор гистондеацетилазы» или «ингибитор HDAC» в настоящем документе относится к соединению, которое ингибирует ферменты гистондеацетилазы. Ингибиторы гистондеацетилазы и способы введения ингибиторов гистондеацетилазы субъекту известны в данной области техники. См., например, Eckschlager *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.* 18:1414 (2017) doi:10.3390/ijms18071414. Типовые ингибиторы гистондеацетилазы включают, но не ограничены ими, ромидепсин, белинонат, панобинонат и воринонат. В одном варианте осуществления, ингибитор гистондеацетилазы представляет собой панобинонат.

[00408] Термин «ингибитор EZH2», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует усилитель фермента гомолога 2 zeste. Ингибиторы EZH2 и способы введения ингибиторов EZH2 субъекту известны в данной области техники. См., например, Lue and Amengual, *Curr Hematol Malig Rep* 13:369-382 (2018). Типовые ингибиторы EZH2 включают, но не ограничены ими, таземетостат (Tazverik®), EPZ011989, EPZ005687, GSK126, PF-06821497 и валеметостат. В одном варианте осуществления, ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат.

[00409] Термин «ингибитор фермента репарации повреждений ДНК» или «ингибитор фермента репарации ДНК» относится к соединению, которое ингибирует фермент, который распознает и исправляет физические повреждения в ДНК. Ферменты, участвующие в путях ответа на повреждение ДНК и часто мутирующие при раке, включают, но не ограничены ими, ферменты, кодируемые генами *ATM*, *ATR*, *PAXIP*, *BRCA1*, *BRCA2*, *RAD51*, *FRC*, *XRCC1*, *PCNA*, *PARP1*, *ERCC1* и *MSH3*.

[00410] Термин «ингибитор ATM», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует мутированную киназу атаксии-телеангиэктазии. Ингибиторы ATM и способы введения ингибиторов ATM субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы ATM включают, но не ограничены ими, AZD0156, дактолисиб, KU-55933, CP-466722 и AZD1390.

[00411] Термин «ингибитор ATR», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует атаксию-телеангиэктазию и родственный Rad3 белок. Ингибиторы ATR и способы введения ингибиторов ATR субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы ATR включают, но не ограничены ими, AZD6738, VX-803 и элимусертиб.

[00412] Термин «ингибитор Chk1», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует серин/треонин-специфическую протеинкиназу, которая у человека кодируется геном *CHEK1*. Ингибиторы Chk1 и способы введения ингибиторов Chk1 субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы Chk1 включают, но не ограничены ими, AZD7762, рабусертиб, МК-8776, CHIR-124 и PF-47736.

[00413] Термин «ингибитор Wee1», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует тирозинкиназу, принадлежащую к семейству серин/треониновых протеинкиназ, которая у человека кодируется геном *Wee1*. Ингибиторы Wee1 и способы введения ингибиторов Wee1 субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы Wee1 включают, но не ограничены ими, AZD1755.

[00414] Термин «ингибитор RAD51», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует гомолог 1 белка RAD51 репарации ДНК, который у человека кодируется геном *RAD51*. Ингибиторы RAD51 и способы введения ингибиторов RAD51 субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы RAD51 включают, но не ограничены ими, B02 и RI-1.

[00415] Термин «ингибитор PARP», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует белок(и) поли(АДФ-рибозы)-полимеразы. Ингибиторы PARP и способы введения ингибиторов PARP субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы PARP включают, но не ограничены ими, олапариб, нирапариб, рукапариб и талазопариб.

[00416] Термин «ингибитор АКТ», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует серин/треонин-специфичные протеинкиназы, которые у человека кодируются генами *AKT1*, *AKT2* и *AKT3*. Ингибиторы АКТ и способы введения ингибиторов АКТ субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы АКТ включают, но не ограничены ими, МК2206.

[00417] Термин «ингибитор SYK», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует тирозинкиназу селезенки, которая у человека кодируется геном *SYK*. Ингибиторы SYK и способы введения ингибиторов SYK субъекту известны в данной области техники. Типовые ингибиторы SYK включают, но не ограничены ими, таматиниб, фостаматиниб, R406, MNS, ланраплиниб, ТАК-659, энтосплетиниб и ВАУ-61-3606.

[00418] Термин «ингибитор MEK», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое ингибирует митоген-активируемые ферменты протеинкиназы. Ингибиторы MEK и способы введения ингибиторов MEK субъекту

известны в данной области техники. Типовые ингибиторы МЕК включают, но не ограничены ими, траметиниб, селуметиниб и мердаметиниб.

IV. Терапевтические способы

[00419] В одном варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, состояния или нарушения у субъекта, страдающего или подверженного риску заболевания этим заболеванием, состоянием или нарушением, где способ включает введение субъекту эффективное количество соединения по описанию и второго терапевтического агента.

[00420] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания, состояния или нарушения у субъекта, страдающего или подверженного риску заболевания этим заболеванием, состоянием или нарушением, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по описанию, второго терапевтического агента и третьего терапевтического агента.

[00421] В одном варианте осуществления, заболевание, состояние или нарушение отвечает на или опосредуется ингибированием белка SETD2 соединением по описанию.

[00422] В терапевтических способах и применениях, предложенных в настоящем документе, соединение по описанию, второй терапевтический агент и необязательный третий терапевтический агент можно вводить в комбинации при одном или нескольких из следующих условий: в виде отдельных фармацевтических композиций с разной периодичностью, например, одновременно или последовательно, с разной продолжительностью, с разными концентрациями, разными путями введения и т.д. Больному раком также можно вводить другие терапевтические, например, противораковые агенты.

[00423] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию в комбинации со вторым терапевтическим агентом.

[00424] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию в комбинации со вторым терапевтическим агентом для получения аддитивного эффекта.

[00425] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию в комбинации со вторым терапевтическим агентом для получения синергетического эффекта, например, комбинированные терапевтические эффекты соединения по описанию и второго терапевтического агента оказывают более значительный эффект, чем эффект каждого агента по отдельности.

[00426] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, включающий введение

терапевтически эффективного количества соединения по описанию в комбинации со вторым терапевтическим агентом и третьим терапевтическим агентом.

[00427] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию в комбинации со вторым терапевтическим агентом и третьим терапевтическим агентом для получения аддитивного эффекта.

[00428] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения заболевания, нарушения или состояния у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию в комбинации со вторым терапевтическим агентом и третьим терапевтическим агентом для получения синергетического эффекта.

[00429] В другом аспекте, настоящее изобретение предлагает способ лечения рака у субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию в комбинации со вторым терапевтическим агентом и, необязательно, третьим терапевтическим агентом. Не ограничиваясь конкретным механизмом, в некоторых вариантах осуществления, соединения по описанию лечат рак путем ингибирования белка SETD2. Примеры излечимых видов рака включают, но не ограничены ими, виды рака, перечисленные в таблице 2.

Таблица 2

рак надпочечников	лимфоэпителиома
ацинозно-клеточная карцинома	лимфома
акустическая неврома	острый лимфоцитарный лейкоз
акральная лентигиозная меланома	острый миелогенный лейкоз
акроспирома	хронический лимфоцитарный лейкоз
острый эозинофильный лейкоз	рак печени
острый эритроидный лейкоз	мелкоклеточный рак легких
острый лимфобластный лейкоз	немелкоклеточный рак легких
острый мегакариобластный лейкоз	MALT лимфома
острый моноцитарный лейкоз	злокачественная фиброзная гистиоцитома
острый промиелоцитарный лейкоз	злокачественная опухоль оболочек периферических нервов
аденокарцинома	злокачественная тритон-опухоль
аденоидно-кистозная карцинома	мантейноклеточная лимфома
аденома	В-клеточная лимфома маргинальной зоны
аденоматоидная одонтогенная опухоль	тучноклеточный лейкоз
аденоквамозная карцинома	герминогенная опухоль средостения

новообразование жировой ткани	медуллярная карцинома молочной железы
адренокортикальная карцинома	медуллярный рак щитовидной железы
T-клеточный лейкоз/лимфома взрослых	медуллобластома
агрессивный NK-клеточный лейкоз	меланома
лимфома, связанная со СПИД	менингиома
альвеолярная рабдомиосаркома	рак клеток Меркеля
альвеолярная саркома мягких тканей	мезотелиома
амелобластная фиброма	метастатическая уротелиальная карцинома
анапластическая крупноклеточная лимфома	смешанная мюллерова опухоль
анапластический рак щитовидной железы	муцинозная опухоль
ангиоиммунобластная T-клеточная лимфома	множественная миелома
ангиомиолипома	новообразование мышечной ткани
ангиосаркома	грибовидный микоз
астроцитомы	миксоидная липосаркома
атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль	миксома
B-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз	миксосаркома
B-клеточный пролимфоцитарный лейкоз	карцинома носоглотки
B-клеточная лимфома	невринома
базально-клеточная карцинома	нейробластома
рак желчевыводящих путей	нейрофиброма
рак мочевого пузыря	неврома
бластома	нодулярная меланома
рак кости	рак глаза
опухоль Бреннера	олигоастроцитомы
опухоль Брауна	олигодендроглиома
лимфома Беркитта	онкоцитомы
рак молочной железы	менингиома оболочки зрительного нерва
рак мозга	опухоль зрительного нерва
карцинома	рак полости рта
карцинома in situ	остеосаркома

карциносаркома	рак яичников
опухоль хряща	опухоль Панкоста
цементома	папиллярный рак щитовидной железы
миелоидная саркома	параганглиома
хондрома	пинеалобластома
хордома	пинеоцитомы
хориокарцинома	питуицитомы
папиллома сосудистого сплетения	аденома гипофиза
светлоклеточная саркома почки	опухоль гипофиза
краниофарингиома	плазмоцитомы
кожная Т-клеточная лимфома	полиэмбриома
рак шейки матки	предшественник Т-лимфобластной лимфомы
колоректальный рак	первичная лимфома центральной нервной системы
болезнь Дегоса	первичная выпотная лимфома
десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль	первичный рак брюшины
диффузная В-крупноклеточная лимфома	рак предстательной железы
дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль	рак поджелудочной железы
дисгерминома	рак глотки
эмбриональная карцинома	псевдомиксома брюшины
новообразование эндокринной железы	карцинома почек
опухоль эндодермального синуса	медуллярный рак почки
Т-клеточная лимфома, связанная с энтеропатией	ретинобластома
рак пищевода	рабдомиома
включенный плод	рабдомиосаркома
фиброма	трансформация Рихтера
фибросаркома	рак прямой кишки
фолликулярная лимфома	саркома
фолликулярный рак щитовидной железы	Шванноматоз
ганглионеврома	семинома

рак желудочно-кишечного тракта	опухоль из клеток Сертоли
опухоль зародышевых клеток	стромальная опухоль полового канатика и гонад
гестационная хориокарцинома	перстнеклеточный рак
гигантоклеточная фибробластома	рак кожи
гигантоклеточная опухоль кости	мелкоклеточная опухоль с окрашиванием в синий цвет
глиальная опухоль	мелкоклеточная карцинома
мультиформная глиобластома	саркома мягких тканей
глиома	соматостатинома
глиоматоз головного мозга	рак трубчатых органов
глиома	опухоль позвоночника
гонадобластома	лимфома маргинальной зоны селезенки
фолликулома	плоскоклеточная карцинома
гинандробластома	синовиальная саркома
рак желчного пузыря	болезнь Сезари
рак желудка	рак тонкой кишки
волосатоклеточный лейкоз	плоскоклеточный рак
гемангиобластома	рак желудка
рак головы и шеи	T-клеточная лимфома
гемангиоперицитомы	рак яичек
гематологическое злокачественное новообразование	текома
гепатобластома	рак щитовидной железы
гепатоселезеночная T-клеточная лимфома	переходно-клеточная карцинома
лимфома Ходжкина	рак горла
неходжкинская лимфома	рак мочевого протока
инвазивная дольковая карцинома	рак мочеполовой системы
рак кишечника	уротелиальная карцинома
рак почки	увеальная меланома
рак гортани	рак матки
злокачественное лентиго	веррукозная карцинома
смертельная срединная карцинома	глиома зрительных путей
лейкоз	рак вульвы

опухоль из клеток Лейдига	рак влагалища
липосаркома	макроглобулинемия Вальденстрема
рак легких	опухоль Вартина
лимфангиома	опухоль Вильмса
лимфангиосаркома	

[00430] В другом варианте осуществления, рак представляет собой рак поджелудочной железы или рак пищевода.

[00431] В другом варианте осуществления, рак выбран из группы, состоящей из рака пищевода, рака почки, рака желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, глиобластомы, рака центральной нервной системы (ЦНС), рака мягких тканей, рака легких, рака молочной железы, рака мочевого пузыря/мочевыводящих путей, рака головы и шеи, рака предстательной железы, гемобластома, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака эндометрия, рака яичников и колоректального рака.

[00432] В другом варианте осуществления, рак или раковая клетка представляет собой гемобластоз. Типовые гемобластозы включают, но не ограничены ими, раки, перечисленные в таблице 3.

Таблица 3

острый лимфоцитарный лейкоз (ALL)	острый эозинофильный лейкоз
острый миелоидный лейкоз (AML)	острый эритроидный лейкоз
хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL)	острый лимфобластный лейкоз
малая лимфоцитарная лимфома (SLL)	острый мегакариобластный лейкоз
множественная миелома (MM)	острый моноцитарный лейкоз
лимфома Ходжкина (HL)	острый промиелоцитарный лейкоз
неходжкинская лимфома (NHL)	острый миелогенный лейкоз
мантийноклеточная лимфома (MCL)	В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз
В-клеточная лимфома маргинальной зоны	В-клеточная лимфома
лимфома маргинальной зоны селезенки	MALT лимфома
фолликулярная лимфома (FL)	предшественник Т-лимфобластной лимфомы
макроглобулинемия Вальденстрема (WM)	Т-клеточная лимфома
диффузная В-крупноклеточная лимфома (DLBCL)	тучноклеточный лейкоз
лимфома маргинальной зоны (MZL)	Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых

волосатоклеточный лейкоз (HCL)	агрессивный NK-клеточный лейкоз
лимфома Беркитта (BL)	ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома
трансформация Рихтера	

[00433] В другом варианте осуществления, рак представляет собой множественную миелому.

[00434] В другом варианте осуществления, множественная миелома характеризуется наличием хромосомных транслокаций, включающих локус тяжелой цепи иммуноглобулина на 14q32. В другом варианте осуществления, хромосомная транслокация представляет собой транслокацию t(4;14), т.е. множественная миелома представляет собой t(4;14) множественную миелому.

[00435] В другом варианте осуществления, рак представляет собой мантийноклеточную лимфому.

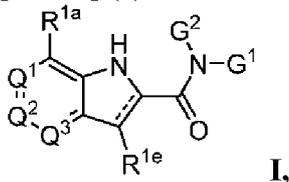
[00436] В другом варианте осуществления, рак представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому.

[00437] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает терапевтический способ модуляции метилирования белка, экспрессии генов, пролиферации клеток, дифференциации клеток и/или апоптоза *in vivo* при упомянутых выше раках путем введения терапевтически эффективного количества соединения по описанию субъекту, нуждающемуся в такой терапии, и второго терапевтического агента и, необязательно, третьего терапевтического агента.

[00438] Настоящее описание также предлагает следующие конкретные варианты осуществления.

[00439] Вариант осуществления 1. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества:

[00440] (a) соединения формулы **I**:



или его терапевтически приемлемой соли или сольвата, где:

[00441] R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

[00442] Q¹ выбран из группы, состоящей из -C(R^{1b})= и -N=;

[00443] Q² выбран из группы, состоящей из -C(R^{1c})= и -N=;

[00444] Q³ выбран из группы, состоящей из -C(R^{1d})= и -N=;

[00445] при условии, что по меньшей мере один из Q¹, Q² или Q³ представляет собой -C(R^{1b})=, -C(R^{1c})= или -C(R^{1d})=, соответственно;

[00446] R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода,

галогена, алкила, алкенила, (гидрокси)алкила и алкокси;

[00447] R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

[00448] \equiv представляет собой одинарную или двойную связь;

[00449] G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила,

[00450] необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила, (арил)алкила, (гетероарил)алкила, (гетероцикло)алкила, (амино)(арил)алкила, (гетероарил)(арил)алкил, (гетероарил)(гетероцикло)алкила, (гетероарил)(карбоксамидо)алкила, (гетероарил)(циклоалкил)алкила, (арил)(алкоксикарбонил)алкила, (циклоалкил)алкила, (гетероарил)(амино)алкила, (циклоалкил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероарил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероцикло)(циклоалкил)алкила, (арил)(циклоалкил)алкила, (арил)(гидрокси)алкила, (циклоалкил)(гидрокси)алкила, (гидрокси)алкила, необязательно замещенного алкила, (арил)(галогеналкил)алкила, (циклоалкил)(галогеналкил)алкила, (гидрокси)(галогеналкил)алкила и (алкоксикарбонил)(галогеналкил)алкила; и

[00451] G^2 выбран из группы, состоящей из водорода и алкила; или

[00452] G^1 и G^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикло; или

[00453] (b) фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I, его фармацевтически приемлемую соль или сольват, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель; и

[00454] (c) второго терапевтического агента,

[00455] где второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько более нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов фермента репарации ДНК, один или несколько ингибиторов SYK или один или несколько ингибиторов MEK или их комбинацию.

[00456] Вариант осуществления 2. Способ по варианту осуществления 1, где второй терапевтический агент содержит ингибитор ВТК.

[00457] Вариант осуществления 3. Способ по варианту осуществления 2, где ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, акалабрутиниб или занубрутиниб.

[00458] Вариант осуществления 4. Способ по любому из вариантов осуществления 1-3, где второй терапевтический агент содержит анти-CD20 моноклональное антитело.

[00459] Вариант осуществления 5. Способ по варианту осуществления 4, где анти-

CD20 моноклональное антитело представляет собой ритуксимаб.

[00460] Вариант осуществления 6. Способ по любому из вариантов осуществления 1-5, где второй терапевтический агент содержит ингибитор PI3K.

[00461] Вариант осуществления 7. Способ по варианту осуществления 6, где ингибитор PI3K представляет собой копанлисиб.

[00462] Вариант осуществления 8. Способ по любому из вариантов осуществления 1-7, где второй терапевтический агент содержит ингибитор CDK4/6.

[00463] Вариант осуществления 9. Способ по варианту осуществления 8, где ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

[00464] Вариант осуществления 10. Способ по любому из вариантов осуществления 1-9, где второй терапевтический агент содержит ингибитор CARM1.

[00465] Вариант осуществления 11. Способ по варианту осуществления 10, где ингибитор CARM1 представляет собой EZM2302.

[00466] Вариант осуществления 12. Способ по любому из вариантов осуществления 1-11, где второй терапевтический агент содержит алкилирующий агент.

[00467] Вариант осуществления 13. Способ по варианту осуществления 12, где алкилирующий агент представляет собой мафосфамид.

[00468] Вариант осуществления 14. Способ по любому из вариантов осуществления 1-13, где второй терапевтический агент содержит ингибитор топоизомеразы II.

[00469] Вариант осуществления 15. Способ по варианту осуществления 14, где ингибитор топоизомеразы II представляет собой доксорубин и этопозид.

[00470] Вариант осуществления 16. Способ по любому из вариантов осуществления 1-15, где второй терапевтический агент содержит алкалоид барвинка.

[00471] Вариант осуществления 17. Способ по варианту осуществления 16, где алкалоид барвинка представляет собой винкристин.

[00472] Вариант осуществления 18. Способ по любому из вариантов осуществления 1-17, где второй терапевтический агент включает лекарственное средство на основе платины.

[00473] Вариант осуществления 19. Способ по варианту осуществления 18, где лекарственное средство на основе платины представляет собой карбоплатин или оксалиплатин.

[00474] Вариант осуществления 20. Способ по любому из вариантов осуществления 1-19, где второй терапевтический агент содержит нуклеозидный противораковый агент.

[00475] Вариант осуществления 21. Способ по варианту осуществления 20, где нуклеозидный противораковый агент представляет собой гемцитабин.

[00476] Вариант осуществления 22. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества третьего терапевтического агента, где третий терапевтический агент содержит один или несколько агонистов глюкокортикоидных рецепторов, одно или несколько иммуномодулирующих лекарственных средств, один или несколько ингибиторов

протеасом, один или несколько ингибиторов Bcl-2, один или несколько модуляторов плейотропного пути, один или несколько ингибиторов XPO1, один или несколько ингибиторов гистондеацетилазы, один или несколько ингибиторов EZH2 или их комбинацию.

[00477] Вариант осуществления 23. Способ по варианту осуществления 22, где третий терапевтический агент содержит агонист глюкокортикоидного рецептора.

[00478] Вариант осуществления 24. Способ по варианту осуществления 23, где агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон или преднизолон.

[00479] Вариант осуществления 25. Способ по любому из вариантов осуществления 22-24, где третий терапевтический агент содержит иммуномодулирующее лекарственное средство.

[00480] Вариант осуществления 26. Способ по варианту осуществления 25, где иммуномодулирующее лекарственное средство представляет собой помалидомид или леналидомид.

[00481] Вариант осуществления 27. Способ по любому из вариантов осуществления 22-26, где третий терапевтический агент содержит ингибитор протеасом.

[00482] Вариант осуществления 28. Способ по варианту осуществления 27, где ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

[00483] Вариант осуществления 29. Способ по любому из вариантов осуществления 22-29, где третий терапевтический агент содержит ингибитор Bcl-2.

[00484] Вариант осуществления 30. Способ по варианту осуществления 29, где ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклакс.

[00485] Вариант осуществления 31. Способ по любому из вариантов осуществления 22-30, где третий терапевтический агент содержит модулятор плейотропного пути.

[00486] Вариант осуществления 32. Способ по варианту осуществления 31, где модулятор плейотропного пути представляет собой CC-122.

[00487] Вариант осуществления 33. Способ по любому из вариантов осуществления 22-32, где третий терапевтический агент содержит ингибитор XPO1.

[00488] Вариант осуществления 34. Способ по варианту осуществления 33, где ингибитор XPO1 представляет собой селинексор.

[00489] Вариант осуществления 35. Способ по любому из вариантов осуществления 22-34, где третий терапевтический агент содержит ингибитор гистондеацетилазы.

[00490] Вариант осуществления 36. Способ по варианту осуществления 35, где ингибитор гистондеацетилазы представляет собой панобиностат.

[00491] Вариант осуществления 37. Способ по любому из вариантов осуществления 22-36, где третий терапевтический агент содержит ингибитор EZH2.

[00492] Вариант осуществления 38. Способ по варианту осуществления 37, где ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат.

[00493] Вариант осуществления 39. Способ по варианту осуществления 1, где второй

терапевтический агент содержит комбинацию, представленную в таблице 4.

[00494] Вариант осуществления 40. Способ по варианту осуществления 1, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит комбинацию, представленную в таблице 5.

[00495] Вариант осуществления 41. Способ по варианту осуществления 22, где второй терапевтический агент и третий терапевтический агент содержат комбинацию, представленную в таблице 8.

[00496] Вариант осуществления 42. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, где соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят последовательно.

[00497] Вариант осуществления 43. Способ по любому из вариантов осуществления 1-21, где соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят одновременно.

[00498] Вариант осуществления 44. Способ по вариантам осуществления 22-43, где соединение по описанию, второй терапевтический агент и третий терапевтический агент вводят последовательно.

[00499] Вариант осуществления 45. Способ по любому из вариантов осуществления 1-44, где субъекта имеет рак.

[00500] Вариант осуществления 46. Способ по варианту осуществления 45, где рак представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 2.

[00501] Вариант осуществления 47. Способ по варианту осуществления 45, где рак представляет собой гемобластоз.

[00502] Вариант осуществления 48. Способ по варианту осуществления 47, где гемобластоз представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 3.

[00503] Вариант осуществления 49. Способ по варианту осуществления 48, где гемобластоз представляет собой множественную миелому, мантийноклеточную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

[00504] Вариант осуществления 50. Способ по варианту осуществления 49, где гемобластоз представляет собой t(4;14) множественную миелому.

[00505] Вариант осуществления 51. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, см. вариант осуществления 1, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель для применения в лечении рака у субъекта, где соединение или композицию следует вводить в комбинации со вторым терапевтическим агентом, и второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько

ингибиторов ферментов репарации повреждений ДНК, один или несколько ингибиторов SYK, или один или несколько ингибиторов MEK, или их комбинацию.

[00506] Вариант осуществления 52. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 51, где второй терапевтический агент содержит ингибитор ВТК.

[00507] Вариант осуществления 53. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 52, где ингибитор ВТК представляет собой ибрутиниб, акалабрутиниб или занубрутиниб.

[00508] Вариант осуществления 54. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-53, где второй терапевтический агент содержит анти-CD20 моноклональное антитело.

[00509] Вариант осуществления 55. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 54, где анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой ритуксимаб.

[00510] Вариант осуществления 56. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-55, где второй терапевтический агент содержит ингибитор PI3K.

[00511] Вариант осуществления 57. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 56, где ингибитор PI3K представляет собой копанлисиб.

[00512] Вариант осуществления 58. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-57, где второй терапевтический агент содержит ингибитор CDK4/6.

[00513] Вариант осуществления 59. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 58, где ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

[00514] Вариант осуществления 60. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-59, где второй терапевтический агент содержит ингибитор CARM1.

[00515] Вариант осуществления 61. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 60, где ингибитор CARM1 представляет собой EZM2302.

[00516] Вариант осуществления 62. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-61, где второй терапевтический агент содержит алкилирующий агент.

[00517] Вариант осуществления 63. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 62, где алкилирующий агент представляет собой мафосфамид.

[00518] Вариант осуществления 64. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-63, где второй терапевтический агент содержит ингибитор топоизомеразы II.

[00519] Вариант осуществления 65. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 64, где ингибитор топоизомеразы II представляет собой доксорубин и этопозид.

[00520] Вариант осуществления 66. Соединение или композиция для применения по

любому из вариантов осуществления 51-65, где второй терапевтический агент содержит алкалоид барвинка.

[00521] Вариант осуществления 67. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 66, где алкалоид барвинка представляет собой винкристин.

[00522] Вариант осуществления 68. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-67, где второй терапевтический агент включает лекарственное средство на основе платины.

[00523] Вариант осуществления 69. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 68, где лекарственное средство на основе платины представляет собой карбоплатин или оксалиплатин.

[00524] Вариант осуществления 70. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-69, где второй терапевтический агент содержит нуклеозидный противораковый агент.

[00525] Вариант осуществления 71. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 70, где нуклеозидный противораковый агент представляет собой гемцитабин.

[00526] Вариант осуществления 72. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-71, дополнительно содержащая терапевтически эффективное количество третьего терапевтического агента для введения субъекту, где третий терапевтический агент содержит один или несколько агонистов глюкокортикоидных рецепторов, одно или несколько иммуномодулирующих лекарственных средств, один или несколько ингибиторов протеасом, один или несколько ингибиторов Bcl-2, один или несколько модуляторов плейотропного пути, один или несколько ингибиторов XPO1, один или несколько ингибиторов гистондеацетилазы, один или несколько ингибиторов EZH 2 или их комбинацию.

[00527] Вариант осуществления 73. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 72, где третий терапевтический агент содержит агонист глюкокортикоидного рецептора.

[00528] Вариант осуществления 74. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 73, где агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон или преднизолон.

[00529] Вариант осуществления 75. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 72-74, где третий терапевтический агент содержит иммуномодулирующее лекарственное средство.

[00530] Вариант осуществления 76. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 75, где иммуномодулирующее лекарственное средство представляет собой помалидомид или леналидомид.

[00531] Вариант осуществления 77. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 72-76, где третий терапевтический агент содержит ингибитор протеасом.

[00532] Вариант осуществления 78. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 77, где ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

[00533] Вариант осуществления 79. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 72-79, где третий терапевтический агент содержит ингибитор Bcl-2.

[00534] Вариант осуществления 80. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 79, где ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклакс.

[00535] Вариант осуществления 81. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 72-80, где третий терапевтический агент содержит модулятор плейотропного пути.

[00536] Вариант осуществления 82. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 81, где модулятор плейотропного пути представляет собой СС-122.

[00537] Вариант осуществления 83. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 72-82, где третий терапевтический агент содержит ингибитор XPO1.

[00538] Вариант осуществления 84. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 73, где ингибитор XPO1 представляет собой селинексор.

[00539] Вариант осуществления 85. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 72-84, где третий терапевтический агент содержит ингибитор гистондеацетилазы.

[00540] Вариант осуществления 86. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 75, где ингибитор гистондеацетилазы представляет собой панобиностат.

[00541] Вариант осуществления 87. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 72-86, где третий терапевтический агент содержит ингибитор EZH2.

[00542] Вариант осуществления 88. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 87, где ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат.

[00543] Вариант осуществления 89. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 51, где второй терапевтический агент содержит комбинацию, представленную в таблице 4.

[00544] Вариант осуществления 90. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 51, где второй терапевтический агент содержит комбинацию, представленную в таблице 5.

[00545] Вариант осуществления 91. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 72, где второй терапевтический агент и третий терапевтический агент содержат комбинацию, представленную в таблице 8.

[00546] Вариант осуществления 92. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-71, где соединение по описанию и второй

терапевтический агент вводя последовательно.

[00547] Вариант осуществления 93. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-71, где соединение по описанию и второй терапевтический агент вводя одновременно.

[00548] Вариант осуществления 94. Соединение или композиция для применения по вариантам осуществления 72-93, где соединение по описанию, второй терапевтический агент и третий терапевтический агент вводят последовательно.

[00549] Вариант осуществления 95. Соединение или композиция для применения по любому из вариантов осуществления 51-94, где субъекта имеет рак.

[00550] Вариант осуществления 96. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 95, где рак представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 2.

[00551] Вариант осуществления 97. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 95, где рак представляет собой гемобластоз.

[00552] Вариант осуществления 98. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 97, где гемобластоз представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 3.

[00553] Вариант осуществления 99. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 98, где гемобластоз представляет собой множественную миелому, мантийноклеточную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

[00554] Вариант осуществления 100. Соединение или композиция для применения по варианту осуществления 99, где гемобластоз представляет собой t(4;14) множественную миелому.

[00555] Вариант осуществления 101. Применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, см. вариант осуществления 1, или фармацевтической композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и фармацевтически приемлемый носитель, для производства лекарственного средства для лечения рака у субъекта, где соединение или композицию следует вводить в комбинации со вторым терапевтическим агентом, и второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6 или один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов ферментов репарации повреждений ДНК, один или несколько ингибиторов SYK, или один или несколько ингибиторов MEK, или их комбинацию.

[00556] Вариант осуществления 102. Применение по варианту осуществления 101, где второй терапевтический агент содержит ингибитор ВТК.

[00557] Вариант осуществления 103. Применение по варианту осуществления 102, где ингибитором ВТК является ибрутиниб, акалабрутиниб или занубрутиниб.

[00558] Вариант осуществления 104. Применение по любому из вариантов осуществления 101-103, где второй терапевтический агент содержит анти-CD20 моноклональное антитело.

[00559] Вариант осуществления 105. Применение по варианту осуществления 104, где анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой ритуксимаб.

[00560] Вариант осуществления 106. Применение по любому из вариантов осуществления 101-105, где второй терапевтический агент содержит ингибитор PI3K.

[00561] Вариант осуществления 107. Применение по варианту осуществления 106, где ингибитор PI3K представляет собой копанлисиб.

[00562] Вариант осуществления 108. Применение по любому из вариантов осуществления 101-107, где второй терапевтический агент содержит ингибитор CDK4/6.

[00563] Вариант осуществления 109. Применение по варианту осуществления 108, где ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

[00564] Вариант осуществления 110. Применение по любому из вариантов осуществления 101-109, где второй терапевтический агент содержит ингибитор CARM1.

[00565] Вариант осуществления 111. Применение по варианту осуществления 110, где ингибитор CARM1 представляет собой EZM2302.

[00566] Вариант осуществления 112. Применение по любому из вариантов осуществления 101-111, где второй терапевтический агент содержит алкилирующий агент.

[00567] Вариант осуществления 113. Применение по варианту осуществления 112, где алкилирующий агент представляет собой мафосфамид.

[00568] Вариант осуществления 114. Применение по любому из вариантов осуществления 101-113, где второй терапевтический агент содержит ингибитор топоизомеразы II.

[00569] Вариант осуществления 115. Применение по варианту осуществления 114, где ингибитор топоизомеразы II представляет собой доксорубицин и этопозид.

[00570] Вариант осуществления 116. Применение по любому из вариантов осуществления 51-115, где второй терапевтический агент содержит алкалоид барвинка.

[00571] Вариант осуществления 117. Применение по варианту 116, где алкалоид барвинка представляет собой винкристин.

[00572] Вариант осуществления 118. Применение по любому из вариантов осуществления 101-117, где второй терапевтический агент включает лекарственное средство на основе платины.

[00573] Вариант осуществления 119. Применение по варианту осуществления 118, где лекарственным средством на основе платины является карбоплатин или оксалиплатин.

[00574] Вариант осуществления 120. Применение по любому из вариантов осуществления 101-119, где второй терапевтический агент содержит нуклеозидный противораковый агент.

[00575] Вариант осуществления 121. Применение по варианту осуществления 120, где нуклеозидный противораковый агент представляет собой гемцитабин.

[00576] Вариант осуществления 122. Применение по любому из вариантов осуществления 101-121, дополнительно включающее терапевтически эффективное количество третьего терапевтического агента для введения субъекту, где третий терапевтический агент содержит один или несколько агонистов глюкокортикоидных рецепторов, одно или несколько иммуномодулирующих лекарственных средств, один или несколько ингибиторов протеасом, один или несколько ингибиторов Vcl-2, один или несколько модуляторов плейотропного пути, один или несколько ингибиторов XPO1, один или несколько ингибиторов гистондеацетилазы, один или несколько ингибиторов EZH2 или их комбинацию.

[00577] Вариант осуществления 123. Применение по варианту осуществления 122, где третий терапевтический агент содержит агонист глюкокортикоидного рецептора.

[00578] Вариант осуществления 124. Применение по варианту 123, где агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон или преднизолон.

[00579] Вариант осуществления 125. Применение по любому из вариантов осуществления 122-124, где третий терапевтический агент содержит иммуномодулирующее лекарственное средство.

[00580] Вариант осуществления 126. Применение по варианту осуществления 125, где иммуномодулирующее лекарственное средство представляет собой помалидомид или леналидомид.

[00581] Вариант осуществления 127. Применение по любому из вариантов осуществления 122-126, где третий терапевтический агент содержит ингибитор протеасом.

[00582] Вариант осуществления 128. Применение по варианту осуществления 127, где ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

[00583] Вариант осуществления 129. Применение по любому из вариантов осуществления 122-129, где третий терапевтический агент содержит ингибитор Vcl-2.

[00584] Вариант осуществления 130. Применение по варианту осуществления 129, где ингибитор Vcl-2 представляет собой венетоклакс.

[00585] Вариант осуществления 131. Применение по любому из вариантов осуществления 122-130, где третий терапевтический агент содержит модулятор плейотропного пути.

[00586] Вариант осуществления 132. Применение по варианту осуществления 131, где модулятор плейотропного пути представляет собой CC-122.

[00587] Вариант осуществления 133. Применение по любому из вариантов осуществления 122-132, где третий терапевтический агент содержит ингибитор XPO1.

[00588] Вариант осуществления 134. Применение по варианту осуществления 123, где ингибитор XPO1 представляет собой селинексор.

[00589] Вариант осуществления 135. Применение по любому из вариантов осуществления 122-134, где третий терапевтический агент содержит ингибитор

гистондеацетилазы.

[00590] Вариант осуществления 136. Применение по варианту осуществления 125, где ингибитором гистондеацетилазы является панобиностат.

[00591] Вариант осуществления 137. Применение по любому из вариантов осуществления 122-136, где третий терапевтический агент содержит ингибитор EZH2.

[00592] Вариант осуществления 138. Применение по варианту осуществления 137, где ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат.

[00593] Вариант осуществления 139. Применение по варианту осуществления 101, где второй терапевтический агент содержит комбинацию, представленную в таблице 4.

[00594] Вариант осуществления 140. Применение по варианту осуществления 101, где второй терапевтический агент содержит комбинацию, представленную в таблице 5.

[00595] Вариант осуществления 141. Применение по варианту осуществления 122, где второй терапевтический агент и третий терапевтический агент содержат комбинацию, представленную в таблице 8.

[00596] Вариант осуществления 142. Применение по любому из вариантов осуществления 101-121, где соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят последовательно.

[00597] Вариант осуществления 143. Применение по любому из вариантов осуществления 101-121, где соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят одновременно.

[00598] Вариант осуществления 144. Применение по вариантам осуществления 122-143, где соединение по описанию, второй терапевтический агент и третий терапевтический агент вводят последовательно.

[00599] Вариант осуществления 145. Применение по любому из вариантов осуществления 101-144, где субъект имеет рак.

[00600] Вариант осуществления 146. Применение по варианту осуществления 145, где рак представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 2.

[00601] Вариант осуществления 147. Применение по варианту осуществления 145, где рак представляет собой гемобластоз.

[00602] Вариант осуществления 148. Применение по варианту осуществления 147, где гемобластоз представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 3.

[00603] Вариант осуществления 149. Применение по варианту осуществления 148, где гемобластоз представляет собой множественную миелому, мантийноклеточную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

[00604] Вариант осуществления 150. Применение по варианту осуществления 149, где гемобластоз представляет собой t(4;14) множественную миелому.

[00605] Вариант осуществления 151. Набор для осуществления способа по любому из пунктов 1-50 или применения любого из пунктов 51-150, где набор содержит: (а) терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически

приемлемой соли или сольвата, или (b) фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель; и (c) терапевтически эффективное количество второго терапевтического агента, где второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов ферментов репарации повреждений ДНК, один или несколько ингибиторов SYK, или один или несколько ингибиторов MEK, или их комбинацию, и, необязательно, (d) инструкции по введению соединения или композиции по описанию и второго терапевтического агента субъекту.

[00606] Вариант осуществления 152. Набор по варианту осуществления 151, где второй терапевтический агент содержит ингибитор ВТК.

[00607] Вариант осуществления 153. Набор по варианту осуществления 152, где ингибитором ВТК является ибрутиниб, акалабрутиниб или занубрутиниб.

[00608] Вариант осуществления 154. Набор по любому из вариантов осуществления 151-153, где второй терапевтический агент содержит анти-CD20 моноклональное антитело.

[00609] Вариант осуществления 155. Набор по варианту осуществления 154, где анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой ритуксимаб.

[00610] Вариант осуществления 156. Набор по любому из вариантов осуществления 151-155, где второй терапевтический агент содержит ингибитор PI3K.

[00611] Вариант осуществления 157. Набор по варианту осуществления 156, где ингибитор PI3K представляет собой копанлисиб.

[00612] Вариант осуществления 158. Набор по любому из вариантов осуществления 151-157, где второй терапевтический агент содержит ингибитор CDK4/6.

[00613] Вариант осуществления 159. Набор по варианту осуществления 158, где ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

[00614] Вариант осуществления 160. Набор по любому из вариантов осуществления 151-159, где второй терапевтический агент содержит ингибитор CARM1.

[00615] Вариант осуществления 161. Набор по варианту осуществления 160, где ингибитор CARM1 представляет собой EZM2302.

[00616] Вариант осуществления 162. Набор по любому из вариантов осуществления 151-161, где второй терапевтический агент содержит алкилирующий агент.

[00617] Вариант осуществления 163. Набор по варианту осуществления 162, где алкилирующий агент представляет собой мафосфамид.

[00618] Вариант осуществления 164. Набор по любому из вариантов осуществления 151-163, где второй терапевтический агент содержит ингибитор топоизомеразы II.

[00619] Вариант осуществления 165. Набор по варианту осуществления 164, где ингибитор топоизомеразы II представляет собой доксорубицин и этопозид.

[00620] Вариант осуществления 166. Набор по любому из вариантов осуществления 51-165, где второй терапевтический агент содержит алкалоид барвинка.

[00621] Вариант осуществления 167. Набор по варианту осуществления 166, в котором алкалоид барвинка представляет собой винкристин.

[00622] Вариант осуществления 168. Набор по любому из вариантов осуществления 151-167, где второй терапевтический агент содержит лекарственное средство на основе платины.

[00623] Вариант осуществления 169. Набор по варианту осуществления 168, где лекарственное средство на основе платины представляет собой карбоплатин или оксалиплатин.

[00624] Вариант осуществления 170. Набор по любому из вариантов осуществления 151-169, где второй терапевтический агент содержит нуклеозидный противораковый агент.

[00625] Вариант осуществления 171. Набор по варианту осуществления 170, где нуклеозидный противораковый агент представляет собой гемцитабин.

[00626] Вариант осуществления 172. Набор по любому из вариантов осуществления 151-171, дополнительно содержащий терапевтически эффективное количество третьего терапевтического агента для введения субъекту, где третий терапевтический агент содержит один или несколько агонистов глюкокортикоидных рецепторов, одно или несколько иммуномодулирующих лекарственных средств, один или несколько ингибиторов протеасом, один или несколько ингибиторов Bcl-2, один или несколько модуляторов плейотропного пути, один или несколько ингибиторов XPO1, один или несколько ингибиторов гистондеацетилазы, один или несколько ингибиторов EZH2 или их комбинацию.

[00627] Вариант осуществления 173. Набор по варианту осуществления 172, где третий терапевтический агент содержит агонист глюкокортикоидного рецептора.

[00628] Вариант осуществления 174. Набор по варианту осуществления 173, где агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон или преднизолон.

[00629] Вариант осуществления 175. Набор по любому из вариантов осуществления 172-174, где третий терапевтический агент содержит иммуномодулирующее лекарственное средство.

[00630] Вариант осуществления 176. Набор по варианту осуществления 175, где иммуномодулирующее лекарственное средство представляет собой помалидомид или леналидомид.

[00631] Вариант осуществления 177. Набор по любому из вариантов осуществления 172-176, где третий терапевтический агент содержит ингибитор протеасом.

[00632] Вариант осуществления 178. Набор по варианту осуществления 177, где ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

[00633] Вариант осуществления 179. Набор по любому из вариантов осуществления 172-179, где третий второй терапевтический агент содержит ингибитор Vcl-2.

[00634] Вариант осуществления 180. Набор по варианту осуществления 179, где ингибитор Vcl-2 представляет собой венетоклакс.

[00635] Вариант осуществления 181. Набор по любому из вариантов осуществления 172-180, где третий терапевтический агент содержит модулятор плейотропного пути.

[00636] Вариант осуществления 182. Набор по варианту осуществления 181, где модулятор плейотропного пути представляет собой СС-122.

[00637] Вариант осуществления 183. Набор по любому из вариантов осуществления 172-182, где третий терапевтический агент содержит ингибитор ХРО1.

[00638] Вариант осуществления 184. Набор по варианту осуществления 173, где ингибитор ХРО1 представляет собой селинексор.

[00639] Вариант осуществления 185. Набор по любому из вариантов осуществления 172-184, где третий терапевтический агент содержит ингибитор гистондеацетилазы.

[00640] Вариант осуществления 186. Набор по варианту осуществления 185, где ингибитор гистондеацетилазы представляет собой панобиностат.

[00641] Вариант осуществления 187. Набор по любому из вариантов осуществления 172-186, где третий терапевтический агент содержит ингибитор EZH2.

[00642] Вариант осуществления 188. Набор по варианту осуществления 187, где ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат.

[00643] Вариант осуществления 189. Набор по варианту осуществления 151, где второй терапевтический агент содержит комбинацию, представленную в таблице 4.

[00644] Вариант осуществления 190. Набор по варианту осуществления 151, в котором второй терапевтический агент содержит комбинацию, представленную в таблице 5.

[00645] Вариант осуществления 191. Набор по варианту осуществления 172, в котором второй терапевтический агент и третий терапевтический агент содержат комбинацию, представленную в таблице 8.

[00646] Вариант осуществления 192. Набор по любому из вариантов осуществления 151-171, где соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят последовательно.

[00647] Вариант осуществления 193. Набор по любому из вариантов осуществления 151-171, где соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят одновременно.

[00648] Вариант осуществления 194. Набор по вариантам осуществления 172-193, где соединение по описанию, второй терапевтический агент и третий терапевтический агент вводят последовательно.

[00649] Вариант осуществления 195. Набор по любому из вариантов осуществления 151-194, где субъект имеет рак.

[00650] Вариант осуществления 196. Набор по варианту осуществления 195, где рак

представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 2.

[00651] Вариант осуществления 197. Набор по варианту осуществления 195, где рак представляет собой гемобластоз.

[00652] Вариант осуществления 198. Набор по варианту осуществления 197, где гемобластоз представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 3.

[00653] Вариант осуществления 199. Набор по варианту осуществления 198, где гемобластоз представляет собой множественную миелому, мантийноклеточную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

[00654] Вариант осуществления 200. Набор по варианту осуществления 199, где гемобластоз представляет собой t(4;14) множественную миелому.

[00655] Вариант осуществления 201. Набор, содержащий (а) терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, см. вариант осуществления 1, или (b) фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель; и (с) терапевтически эффективное количество второго терапевтического агента, где второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов ферментов репарации повреждений ДНК, один или несколько ингибиторов SYK, или один или несколько ингибиторов MEK, или их комбинацию, и, необязательно, (d) инструкции по введению соединения или композиции по описанию и второго терапевтического агента субъекту.

[00656] Вариант осуществления 202. Набор по варианту осуществления 201, где второй терапевтический агент содержит ингибитор ВТК.

[00657] Вариант осуществления 203. Набор по варианту осуществления 202, где ингибитором ВТК является ибрутиниб, акалабрутиниб или занубрутиниб.

[00658] Вариант осуществления 204. Набор по любому из вариантов осуществления 201-203, где второй терапевтический агент содержит анти-CD20 моноклональное антитело.

[00659] Вариант осуществления 205. Набор по варианту осуществления 204, где анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой ритуксимаб.

[00660] Вариант осуществления 206. Набор по любому из вариантов осуществления 201-205, где второй терапевтический агент содержит ингибитор PI3K.

[00661] Вариант осуществления 207. Набор по варианту осуществления 206, где ингибитор PI3K представляет собой копанлисиб.

[00662] Вариант осуществления 208. Набор по любому из вариантов осуществления

201-207, где второй терапевтический агент содержит ингибитор CDK4/6.

[00663] Вариант осуществления 209. Набор по варианту осуществления 208, где ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

[00664] Вариант осуществления 210. Набор по любому из вариантов осуществления 201-209, где второй терапевтический агент содержит ингибитор CARM1.

[00665] Вариант осуществления 211. Набор по варианту осуществления 210, где ингибитор CARM1 представляет собой EZM2302.

[00666] Вариант осуществления 212. Набор по любому из вариантов осуществления 201-211, где второй терапевтический агент содержит алкилирующий агент.

[00667] Вариант осуществления 213. Набор по варианту осуществления 212, где алкилирующий агент представляет собой мафосфамид.

[00668] Вариант осуществления 214. Набор по любому из вариантов осуществления 201-213, где второй терапевтический агент содержит ингибитор топоизомеразы II.

[00669] Вариант осуществления 215. Набор по варианту осуществления 214, где ингибитор топоизомеразы II представляет собой доксорубин и этопозид.

[00670] Вариант осуществления 216. Набор по любому из вариантов осуществления 51-215, где второй терапевтический агент содержит алкалоид барвинка.

[00671] Вариант осуществления 217. Набор по варианту осуществления 216, где алкалоид барвинка представляет собой винкристин.

[00672] Вариант осуществления 218. Набор по любому из вариантов осуществления 201-217, где второй терапевтический агент содержит лекарственное средство на основе платины.

[00673] Вариант осуществления 219. Набор по варианту осуществления 218, где лекарственным средством на основе платины является карбоплатин или оксалиплатин.

[00674] Вариант осуществления 220. Набор по любому из вариантов осуществления 201-219, где второй терапевтический агент содержит нуклеозидный противораковый агент.

[00675] Вариант осуществления 221. Набор по варианту осуществления 220, где нуклеозидный противораковый агент представляет собой гемцитабин.

[00676] Вариант осуществления 222. Набор по любому из вариантов осуществления 201-221, дополнительно содержащий терапевтически эффективное количество третьего терапевтического агента для введения субъекту, где третий терапевтический агент содержит один или несколько агонистов глюкокортикоидных рецепторов, одно или несколько иммуномодулирующих лекарственных средств, один или несколько ингибиторов протеасом, один или несколько ингибиторов Bcl-2, один или несколько модуляторов плейотропного пути, один или несколько ингибиторов XPO1, один или несколько ингибиторов гистондеацетилазы, один или несколько ингибиторов EZH2 или их комбинацию.

[00677] Вариант осуществления 223. Набор по варианту осуществления 222, где третий терапевтический агент содержит агонист глюкокортикоидного рецептора.

[00678] Вариант осуществления 224. Набор по варианту осуществления 223, где

агонист глюкокортикоидного рецептора представляет собой дексаметазон или преднизолон.

[00679] Вариант осуществления 225. Набор по любому из вариантов осуществления 222-224, где третий терапевтический агент содержит иммуномодулирующее лекарственное средство.

[00680] Вариант осуществления 226. Набор по варианту осуществления 225, где иммуномодулирующее лекарственное средство представляет собой помалидомид или леналидомид.

[00681] Вариант осуществления 227. Набор по любому из вариантов осуществления 222-226, где третий терапевтический агент содержит ингибитор протеасом.

[00682] Вариант осуществления 228. Набор по варианту осуществления 227, где ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

[00683] Вариант осуществления 229. Набор по любому из вариантов осуществления 222-229, где третий терапевтический агент содержит ингибитор Bcl-2.

[00684] Вариант осуществления 230. Набор по варианту осуществления 229, где ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклакс.

[00685] Вариант осуществления 231. Набор по любому из вариантов осуществления 222-230, где третий терапевтический агент содержит модулятор плейотропного пути.

[00686] Вариант осуществления 232. Набор по варианту осуществления 231, где модулятор плейотропного пути представляет собой CC-122.

[00687] Вариант осуществления 233. Набор по любому из вариантов осуществления 222-232, где третий терапевтический агент содержит ингибитор XPO1.

[00688] Вариант осуществления 234. Набор по варианту осуществления 223, где ингибитор XPO1 представляет собой селинексор.

[00689] Вариант осуществления 235. Набор по любому из вариантов осуществления 222-234, где третий терапевтический агент содержит ингибитор гистондеацетилазы.

[00690] Вариант осуществления 236. Набор по варианту осуществления 235, где ингибитор гистондеацетилазы представляет собой панобиностат.

[00691] Вариант осуществления 237. Набор по любому из вариантов осуществления 222-236, где третий терапевтический агент содержит ингибитор EZH2.

[00692] Вариант осуществления 238. Набор по варианту осуществления 237, где ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат.

[00693] Вариант осуществления 239. Набор по варианту осуществления 201, где второй терапевтический агент содержит комбинацию, представленную в таблице 4.

[00694] Вариант осуществления 240. Набор по варианту осуществления 201, где второй терапевтический агент содержит комбинацию, представленную в таблице 5.

[00695] Вариант осуществления 241. Набор по варианту осуществления 222, где второй терапевтический агент и третий терапевтический агент содержат комбинацию, представленную в таблице 8.

[00696] Вариант осуществления 242. Набор по любому из вариантов осуществления

201-221, где соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят последовательно.

[00697] Вариант осуществления 243. Набор по любому из вариантов осуществления 201-221, где соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят одновременно.

[00698] Вариант осуществления 244. Набор по вариантам осуществления 222-243, где соединение по описанию, второй терапевтический агент и третий терапевтический агент вводят последовательно.

[00699] Вариант осуществления 245. Набор по любому из вариантов осуществления 201-244, где субъект имеет рак.

[00700] Вариант осуществления 246. Набор по варианту осуществления 245, где рак представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 2.

[00701] Вариант осуществления 247. Набор по варианту осуществления 245, где рак представляет собой гемобластоз.

[00702] Вариант осуществления 248. Набор по варианту осуществления 247, где гемобластоз представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 3.

[00703] Вариант осуществления 249. Набор по варианту осуществления 248, где гемобластоз представляет собой множественную миелому, мантийноклеточную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

[00704] Вариант осуществления 250. Набор по варианту осуществления 249, где гемобластоз представляет собой t(4;14) множественную миелому.

[00705] Вариант осуществления 251. Способ по любому из вариантов осуществления 1-50, соединение для применения по любому из пунктов 51-100, применение по любому из пунктов 101-150 или набор по любому из вариантов осуществления 151-250, где \equiv представляет собой двойную связь.

[00706] Вариант осуществления 252. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 251, где соединение представляет собой соединение формулы II:



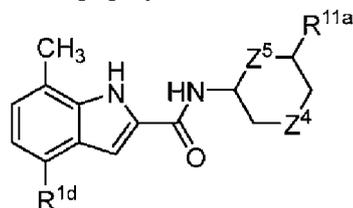
II,

[00707] или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00708] Вариант осуществления 253. Способ, соединение для применения, применение или набор по вариантам осуществления 251 или 252, где G¹ выбран из группы, состоящей из: необязательно замещенного C₆-C₁₀ арила; необязательно замещенного 5-9-членного гетероарила; необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикло; необязательно замещенного C₆-C₈ циклоалкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₆ алкила; (5-

9-членный гетероарил)(C₆₋₁₀ арил)C₁₋₄ алкила; (5-9-членный гетероарилгетероарил)(C₃₋₆ циклоалкил)C₁₋₄ алкила; и (C₃₋₆ циклоалкил)C₁₋₄ алкила, или их фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00709] Вариант осуществления 254. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 253, где соединение представляет собой соединение формулы **IV**:



IV,

в которой:

[00710] Z⁴ выбран из группы, состоящей из -O-, -C(R^{28a})(R^{28b})- и -N(R²³)-; или Z⁴ отсутствует;

[00711] Z⁵ выбран из группы, состоящей из -CH₂- и -CH₂CH₂-;

[00712] R^{11a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного гетероарила и -N(R^{12b})C(=O)R^{13c};

[00713] R^{12b} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила и гетероцикло, (C₁₋₄ алкокси)C₁₋₄ алкила и (гидрокси)C₁₋₄ алкила; и

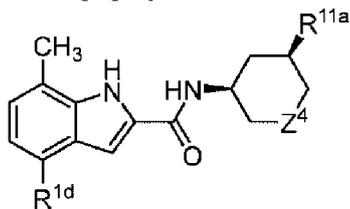
[00714] R^{13c} выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, (алкокси)алкила, (гидрокси)алкила, (циано)алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного гетероцикло, амина, (амино)алкила, (C₃₋₆ циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси;

[00715] R²³ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₄ алкила;

[00716] R^{28a} и R^{28b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила и галогена;

[00717] или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00718] Вариант осуществления 255. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 254, где соединение представляет собой соединение формулы **IV-A**:

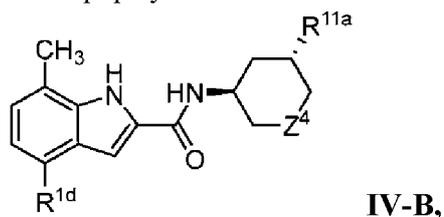


IV-A,

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

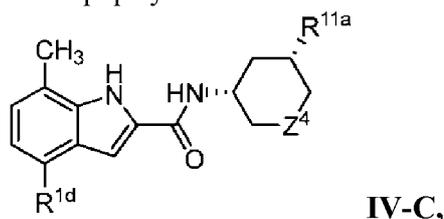
[00719] Вариант осуществления 256. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 254, где соединение представляет собой

соединение формулы **IV-B**:



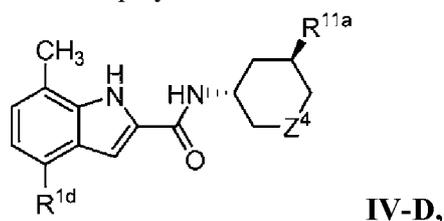
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00720] Вариант осуществления 257. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 254, где соединение представляет собой соединение формулы **IV-C**:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00721] Вариант осуществления 258. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 254, где соединение представляет собой соединение Формулы **IV-D**:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00722] Вариант осуществления 259. Способ, соединение для применения, применение или набор по любому из вариантов осуществления 254-258, где:

[00723] R^{11a} выбран из группы, состоящей из:

[00724] (A) незамещенного 4-14-членного гетероцикло;

[00725] (B) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из:

[00726] (i) $-N(R^{12a})C(=O)R^{13a}$; (ii) $-C(=O)R^{13b}$; (iii) C_1-C_4 алкила; (iv) $(C_1-C_4$ алкокси) C_1-C_4 алкила; (v) (гидрокси) C_1-C_4 алкила; (vi) C_1-C_4 галогеналкила; (vii) amino; (viii) гидрокси; (ix) $-N(R^{12a})S(=O)_2R^{24}$; (x) $-S(=O)_2R^{24}$; (xi) незамещенного C_3-C_6 циклоалкила; (xii) замещенного C_3-C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_4 алкила, amino и (amino) C_1-C_4 алкила; (xiii) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1-C_4 алкила; (xiv) $-C(=N-R^{60})R^{61}$; и (xv) $-C(=C-NO_2)R^{64}$;

[00727] (C) незамещенного 5-10-членного гетероарила;

[00728] (D) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄ алкила и (амино)алкила;

[00729] (E) C₁-C₆ алкила; и

[00730] (F)-N(R^{12b})C(=O)R^{13c};

[00731] R^{12a} и R^{12b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила, (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила и (гидрокси)C₁-C₄ алкила;

[00732] R^{13a}, R^{13b} и R^{13c} каждый независимо выбран из группы, состоящей из (A) C₁-C₆ алкила; (B) C₁-C₆ галогеналкила; (C) незамещенного C₃-C₆ циклоалкила; (D) C₁-C₆ алкокси; (E) (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила; (F) (гидрокси)C₁-C₄ алкила; (G) (циано)алкила; (H) незамещенного C₆-C₁₀ арила; (I) замещенного C₆-C₁₀ арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, амина, гидрокси и C₁-C₄ алкила; (J) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (K) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, амина, гидрокси и C₁-C₄ алкила; (L) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (M) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, гидрокси и C₁-C₄ алкила; (N) амина; (O) (амино)алкила; (P) (C₃-C₆ циклоалкил)окси; и (Q) (4-8-членного гетероцикло)окси; и

[00733] R²⁴ выбран из группы, состоящей из C₁-C₄ алкила и (гидрокси)C₁-C₄ алкила.

[00734] R⁶⁰ выбран из группы, состоящей из циано, нитро, гидрокси, C₁-C₆ алкокси, -C(=O)R⁶² и -S(=O)₂R⁶²;

[00735] R⁶¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и -NR^{63a}R^{63b};

[00736] R⁶² выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и -NR^{63a}R^{63b};

[00737] R^{63a} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

[00738] R^{63b} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила; или

[00739] R^{63a} и R^{63b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный необязательно замещенный гетероцикл;

[00740] R⁶⁴ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила и -NR^{63c}R^{63d};

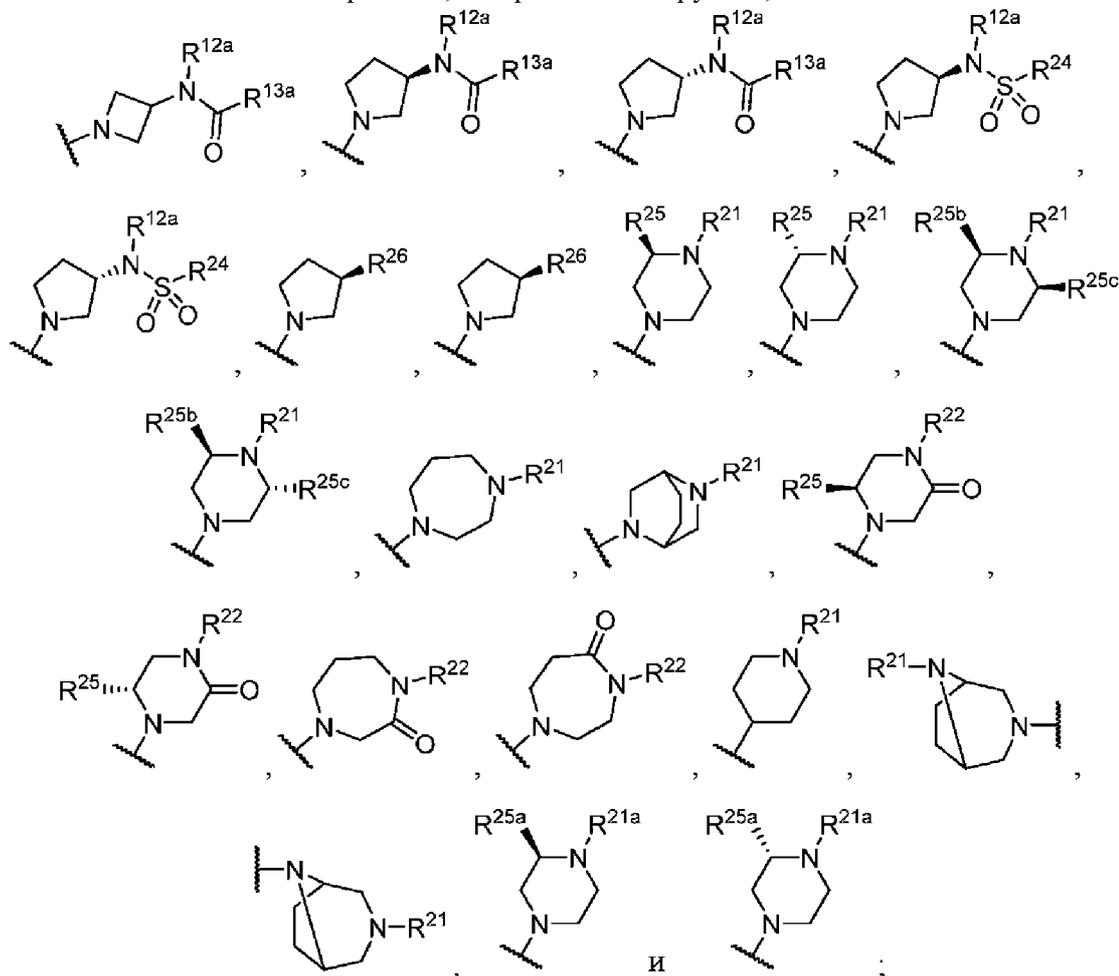
[00741] R^{63c} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила;

[00742] R^{63d} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆ алкила и C₃-C₆ циклоалкила; или

[00743] R^{63c} и R^{63d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный необязательно замещенный гетероцикло, или его фармацевтически

приемлемую соль или сольват.

[00744] Вариант осуществления 260. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 259, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



[00745] R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_3 алкила, $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

[00746] R^{13a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющий один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (amino) C_1 - C_4 алкила; $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила;

[00747] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino; C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (amino)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (amino) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два

заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C₁-C₄ алкила; (C₃-C₆ циклоалкил)окси; и (4-8-членный гетероцикло)окси;

[00748] R²¹ выбран из группы, состоящей из водорода, -C(=O)R^{13b}, C₁-C₄ алкила, C₁-C₄ галогеналкила, незамещенного 4-14-членного гетероцикло и -S(=O)₂R²⁴;

[00749] R²² представляет собой C₁-C₄ алкил; незамещенный C₃-C₆ циклоалкил; замещенный C₃-C₆ циклоалкил, имеющий один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C₁-C₄ алкила, amino и (amino)C₁-C₄ алкила; незамещенный 4-14-членный гетероцикло; и замещенный 4-14-членный гетероцикл, имеющий один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C₁-C₄ алкила;

[00750] R²⁴ выбран из группы, состоящей из C₁-C₄ алкила и (гидрокси)C₁-C₄ алкила;

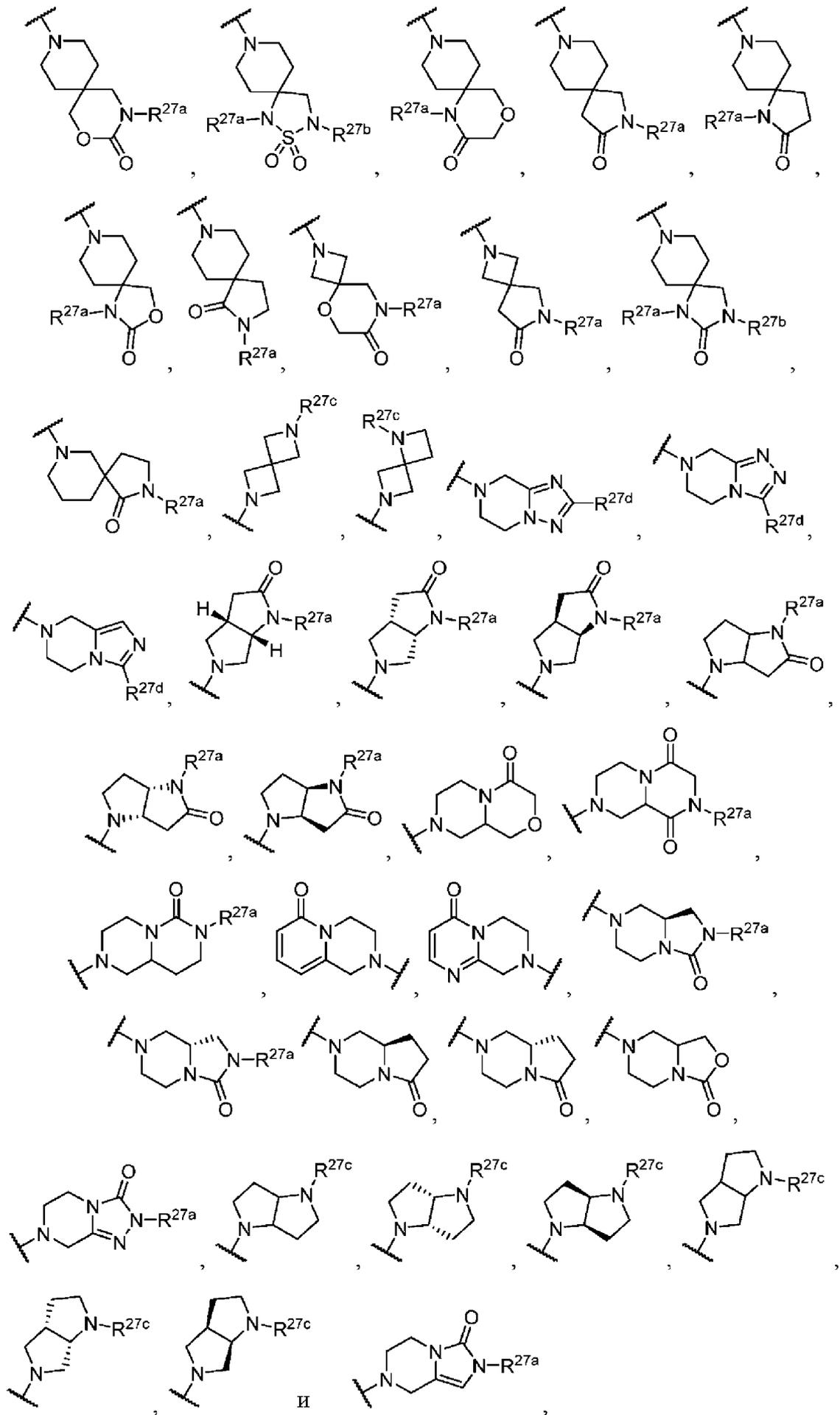
[00751] R²⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ галогеналкила;

[00752] R^{25b} и R^{25c} независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄ алкила и C₁-C₄ галогеналкила;

[00753] R²⁶ выбран из группы, состоящей из незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C₁-C₄ алкила; и

[00754] R^{21a} и R^{25a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикло или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00755] Вариант осуществления 261. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 259, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



[00756] R^{27a} и R^{27b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

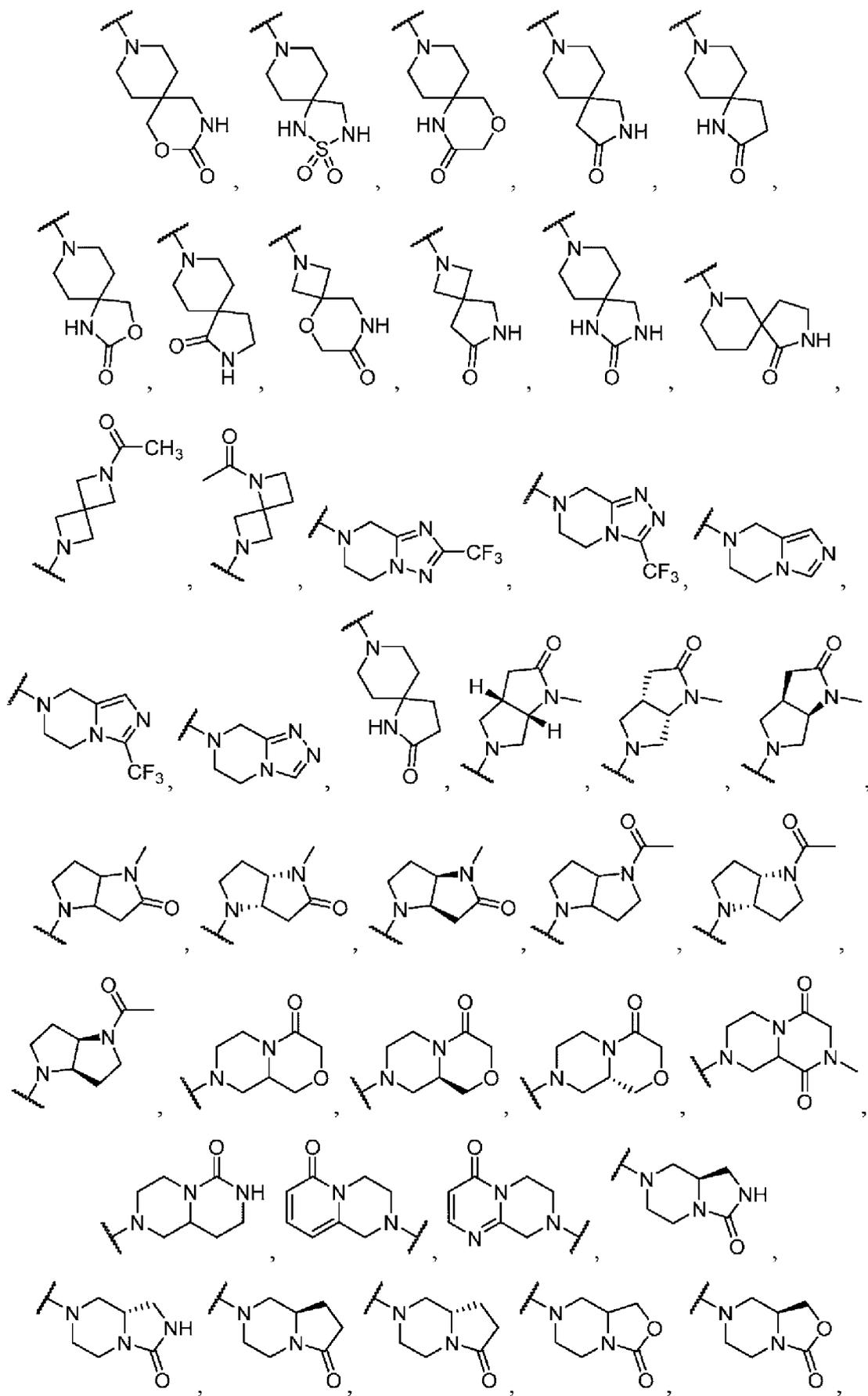
[00757] R^{27c} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)R^{13b}$; C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_4 галогеналкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; и $-S(=O)_2R^{24}$;

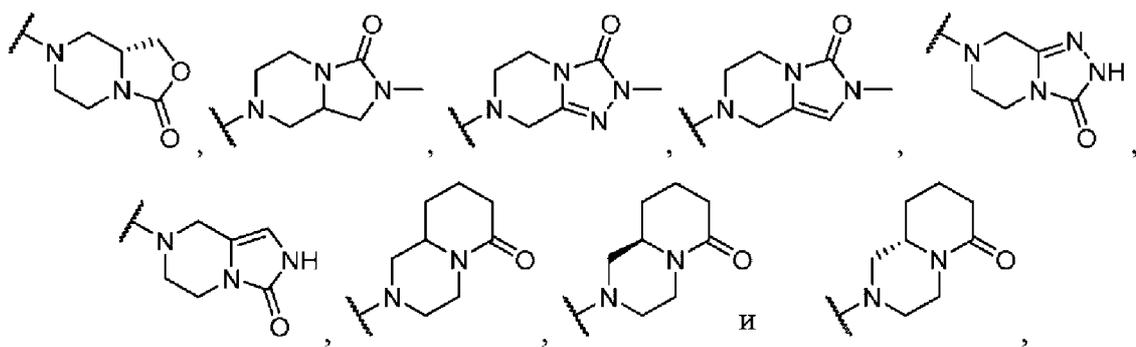
[00758] R^{27d} выбран из группы, состоящей из водорода; C_1 - C_4 алкила; и C_1 - C_4 галогеналкила;

[00759] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (амино)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (C_3 - C_6 циклоалкил)окси; и (4-8-членный гетероцикло)окси; и

[00760] R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

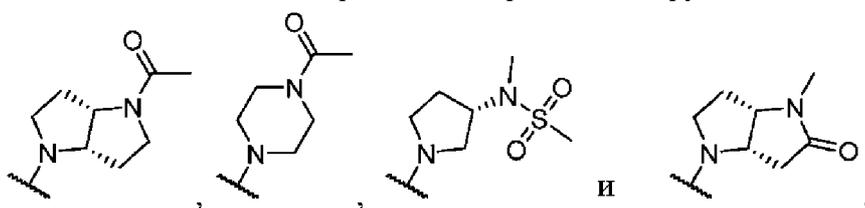
[00761] Вариант осуществления 262. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 261, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:





или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00762] Вариант осуществления 263. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 259, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00763] Вариант осуществления 264. Способ, соединение для применения, применение или набор по любому из вариантов осуществления 254-263, где Z⁴ представляет собой -CH₂- или их фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00764] Вариант осуществления 265. Способ, соединение для применения, применение или набор по любому из вариантов осуществления 251-264, где R^{1d} представляет собой фтор, или их фармацевтически приемлемая соль или сольват.

[00765] Вариант осуществления 266. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 251, где соединение представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00766] Вариант осуществления 267. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 251, где соединение представляет собой соединение из таблицы 1B или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[00767] Вариант осуществления 268. Способ по любому из вариантов осуществления 1-50 или 251-267, соединение для применения по любому из пунктов 51-100 или 251-267, применение по любому из вариантов осуществления 101-150 или 251-267, или набор по любому из вариантов осуществления 151-250 или 251-267, где второй терапевтический агент содержит ингибитор фермента репарации ДНК.

[00768] Вариант осуществления 269. Способ, соединение для применения, применение или набор по варианту осуществления 268, где ингибитор фермента репарации ДНК представляет собой ингибитор ATM, ингибитор ATR, ингибитор Chk1, ингибитор Wee1, ингибитор RAD51, ингибитор PARP или ингибитор АКТ.

[00769] Вариант осуществления 270. Способ по любому из вариантов

осуществления 1-50 или 251-269, соединение для применения по любому из пунктов 51-100 или 251-269, применение по любому из вариантов осуществления 101-150 или 251-269, или набор по любому из вариантов осуществления 151-250 или 251-269, где второй терапевтический агент содержит ингибитор SYK.

[00770] Вариант осуществления 271. Способ по любому из вариантов осуществления 1-50 или 251-270, соединение для применения по любому из пунктов 51-100 или 2251-270, применение по любому из вариантов осуществления 101-150 или 251-270, или набор по любому из вариантов осуществления 151-250 или 251-270, где второй терапевтический агент содержит ингибитор MEK.

[00771] Соединения по описанию можно вводить субъекту в форме необработанного химического вещества без присутствия каких-либо других компонентов. Соединения по описанию также можно вводить субъекту как часть фармацевтической композиции, содержащей соединение в комбинации с подходящим фармацевтически приемлемым носителем. Такой носитель может быть выбран из фармацевтически приемлемых эксципиентов и вспомогательных веществ. Термин «фармацевтически приемлемый носитель» или «фармацевтически приемлемый носитель» охватывает любой из стандартных фармацевтических носителей, растворителей, поверхностно-активных веществ или носителей. Подходящие фармацевтически приемлемые носители включают водные и не водные носители. Стандартные фармацевтические носители и их составы описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995. Фармацевтические композиции, содержащие соединение по описанию и фармацевтически приемлемый носитель, вместе называются «композициями по описанию».

[00772] Фармацевтические композиции в объеме настоящего описания включают все композиции, в которых соединение по описанию комбинируется с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями. В одном варианте осуществления, соединение по описанию присутствует в композиции в количестве, эффективном для достижения предполагаемой терапевтической цели. Хотя индивидуальные потребности могут различаться, определение оптимальных диапазонов эффективных количеств каждого соединения находится в компетенции специалиста в данной области техники. Обычно соединение по описанию можно вводить млекопитающему, например человеку, перорально в дозе от примерно 0,0025 до примерно 1500 мг на кг массы тела млекопитающего, или эквивалентном количестве его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, в день для лечения конкретного нарушения. Полезная пероральная доза соединения по описанию, вводимая млекопитающему, составляет от примерно 0,0025 до примерно 50 мг на кг массы тела млекопитающего, или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Для внутримышечной инъекции, доза обычно составляет примерно половины пероральной дозы.

[00773] Стандартная пероральная доза может содержать от примерно 0,01 мг до

примерно 1 г соединения по описанию, например, от примерно 0,01 мг до примерно 500 мг, от примерно 0,01 мг до примерно 250 мг, от примерно 0,01 мг до примерно 100 мг, от 0,01 мг до примерно 50 мг, например, от примерно 0,1 мг до примерно 10 мг соединения. Стандартную дозу можно вводить один или несколько раз в день, например, в виде одной или нескольких таблеток или капсул, каждая из которых содержит от примерно 0,01 мг до примерно 1 г соединения или эквивалентное количество его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[00774] Соединение по описанию или фармацевтическая композиция, содержащая соединение по описанию и, необязательно, второй терапевтический агент, может быть введено любому субъекту, например, больному раком, нуждающемуся в этом, который может испытывать благоприятные эффекты соединения по описанию. В первую очередь, такие субъекты включают млекопитающих, например, людей и животных-компаньонов, хотя описание не ограничивается таким образом. В одном варианте осуществления, субъектом является человек.

[00775] Фармацевтическую композицию по настоящему описанию можно вводить любым способом, позволяющим достичь намеченной цели. Например, введение может осуществляться пероральным, парентеральным, подкожным, внутривенным, внутримышечным, внутривнутрибрюшинным, трансдермальным, интраназальным, трансмукозальным, ректальным, интравагинальным или буккальным путем или путем ингаляции. Вводимая доза и способ введения будут варьироваться в зависимости от обстоятельств конкретного субъекта и с учетом таких факторов, как возраст, пол, здоровье и вес реципиента, состояние или нарушение, подлежащее лечению, вид сопутствующего лечения, если таковой имеется, частота лечения и характер желаемого эффекта.

[00776] В одном варианте осуществления, фармацевтическую композицию по настоящему описанию можно вводить перорально. В другом варианте осуществления, фармацевтическую композицию по настоящему описанию можно вводить перорально, и она составлена в виде таблеток, драже, капсул или жидкого перорального препарата. В одном варианте осуществления, пероральный состав содержит экструдированные множественные частицы, содержащие соединение по описанию.

[00777] Альтернативно, фармацевтическую композицию по настоящему описанию можно вводить ректально, и она составлена в виде суппозиторий.

[00778] Альтернативно, фармацевтическую композицию по описанию можно вводить путем инъекции.

[00779] Альтернативно, фармацевтическую композицию по описанию можно вводить трансдермально.

[00780] Альтернативно, фармацевтическую композицию по описанию можно вводить путем ингаляции или интраназального или трансмукозального введения.

[00781] Альтернативно, фармацевтическую композицию по описанию можно вводить интравагинально.

[00782] Фармацевтическая композиция по описанию может содержать от примерно

0,01 до 99 массовых процентов, например, от примерно 0,25 до 75 массовых процентов, соединения по описанию, например, примерно 1%, примерно 5%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 30%, примерно 35%, примерно 40%, примерно 45%, примерно 50%, примерно 55%, примерно 60%, примерно 65%, примерно 70% или примерно 75% по массе соединения по описанию.

[00783] Фармацевтическую композицию по настоящему описанию изготавливают способом, который сам по себе известен из настоящего описания, например, посредством обычных процессов смешивания, гранулирования, изготовления драже, растворения, экструзии или лиофилизации. Таким образом, фармацевтические композиции для перорального применения могут быть получены путем объединения активного соединения с твердыми эксципиентами, необязательно, измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если это желательно или необходимо, для получения ядер таблеток или драже.

[00784] Подходящие эксципиенты включают такие наполнители, как сахариды (например, лактоза, сахароза, маннит или сорбит), препараты целлюлозы, фосфаты кальция (например, трикальцийфосфат или гидрофосфат кальция), а также связующие агенты, такие как крахмальная паста (с использованием, например, кукурузного крахмала, пшеничного крахмала, рисового крахмала или картофельного крахмала), желатин, трагакант, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия и/или поливинилпирролидон. При желании, можно добавить один или несколько разрыхлителей, таких как вышеупомянутые крахмалы, а также карбоксиметилкрахмал, поперечно-сшитый поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия.

[00785] Вспомогательные вещества обычно представляют собой агенты, регулирующие текучесть, и смазочные агенты, такие как, например, диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота или ее соли (например, стеарат магния или стеарат кальция) и полиэтиленгликоль. Ядра драже предложены с соответствующими покрытиями, устойчивыми к воздействию желудочного сока. Для этой цели можно использовать концентрированные растворы сахаридов, которые необязательно могут содержать аравийскую камедь, тальк, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, лаковые растворы и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Для получения покрытий, устойчивых к желудочному соку, можно использовать растворы подходящих препаратов целлюлозы, таких как фталат ацетилцеллюлозы или фталат гидроксипропилметилцеллюлозы. Красители или пигменты могут быть добавлены в покрытия таблеток или драже, например, для идентификации или для характеристики комбинаций доз активного соединения.

[00786] Примеры других фармацевтических препаратов, которые можно применять перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, или мягкие герметично закрытые капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы могут содержать соединение в форме гранул, которое можно смешивать с наполнителями, такими как лактоза, связующими агентами,

такими как крахмалы, и/или смазывающими агентами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, со стабилизаторами, или в форме экструдированных мультичастиц. В мягких капсулах, активные соединения предпочтительно растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла или жидкий парафин. Кроме того, могут быть добавлены стабилизаторы.

[00787] Возможные фармацевтические препараты для ректального введения включают, например, суппозитории, которые состоят из комбинации одного или нескольких активных соединений с основой для суппозитория. Подходящие основы для суппозитория включают, среди прочих, природные и синтетические триглицериды и парафиновые углеводороды. Также можно использовать желатиновые ректальные капсулы, состоящие из комбинации активного соединения с основным материалом, таким как, например, жидкий триглицерид, полиэтиленгликоль или парафиновый углеводород.

[00788] Подходящие составы для парентерального введения включают водные растворы активного соединения в водорастворимой форме, такой как, например, водорастворимая соль, щелочной раствор или кислый раствор. Альтернативно, суспензия активного соединения может быть приготовлена в виде масляной суспензии. Подходящие липофильные растворители или носители для таких суспензий могут включать жирные масла (например, кунжутное масло), синтетические сложные эфиры жирных кислот (например, этилолеат), триглицериды или полиэтиленгликоль, такой как полиэтиленгликоль-400 (ПЭГ-400). Водная суспензия может содержать одно или несколько веществ для увеличения вязкости суспензии, включая, например, карбоксиметилцеллюлозу натрия, сорбит и/или декстран. Суспензия может необязательно содержать стабилизаторы.

[00789] В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию, второй терапевтический агент и, необязательно, третий терапевтический агент вводят субъекту в комбинации как часть одной фармацевтической композиции.

[00790] В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию, второй терапевтический агент и, необязательно, третий терапевтический агент вводят в комбинации субъекту отдельно, например, в виде двух или нескольких отдельных фармацевтических композиций. Например, второй терапевтический агент может содержать один из ингибитора ВТК, анти-CD20 моноклонального антитела, алкилирующего агента, ингибитора топоизомеразы II, алкалоида барвинка, лекарственного средства на основе платины, нуклеозидного противоракового агента, ингибитора PI3K, ингибитора CDK4/6, ингибитора CARM1, ингибитора фермента репарации повреждений ДНК, ингибитора SYK или ингибитора MEK. В этом случае, субъекту вводят две отдельные фармацевтические композиции - одна из которых содержит соединение по описанию, и другая из которых содержит второй терапевтический агент. Второй терапевтический агент может содержать комбинацию двух из ингибитора ВТК, анти-CD20 моноклонального антитела, алкилирующего агента, ингибитора топоизомеразы II, алкалоида барвинка, лекарственного средства на основе платины, нуклеозидного противоракового агента, ингибитора PI3K, ингибитора CDK4/6, ингибитора CARM1, ингибитора фермента репарации повреждений

ДНК, ингибитора SYK или ингибитора MEK. В этом случае, субъекту вводят три отдельные фармацевтические композиции - одна из которых содержит соединение по описанию, одна из которых содержит первый второй терапевтический агент, и одна из которых содержит второй второй терапевтический агент. Аналогично, если второй терапевтический агент содержит комбинацию, например, трех или нескольких из ингибитора ВТК, анти-CD20 моноклонального антитела, химиотерапевтического лекарственного средства, ингибитора PI3K, ингибитора CDK4/6, ингибитора CARM1, ингибитора фермента репарации повреждений ДНК, ингибитора SYK или ингибитора MEK, то субъекту вводят три отдельные фармацевтические композиции. Отдельные фармацевтические композиции можно вводить субъекту, например, с разной периодичностью, с разной продолжительностью и/или разными путями введения.

[00791] В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию вводят пациенту до введения второго терапевтического агента, например, за 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 или 18 часов, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней или 1, 2, 3 или 4 недели до введения второго терапевтического агента.

[00792] В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию вводят после второго терапевтического агента, например, через 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 или 18 часов, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 дней или 1, 2, 3 или 4 недели после введения второго терапевтического агента.

[00793] В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят одновременно.

[00794] В некоторых вариантах осуществления, соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят одновременно, но по разным схемам, например, соединение по описанию вводят ежедневно, в то время как второй терапевтический агент вводят, например, один раз в неделю, один раз в две недели, один раз в три недели или один раз в четыре недели.

[00795] Соединение по описанию, второй терапевтический агент и третий терапевтический агент можно вводить субъекту в любом порядке. Например, соединение по описанию можно вводить до второго терапевтического агента и третьего терапевтического агента, соединение по описанию можно вводить до второго терапевтического агента и после третьего терапевтического агента, соединение по описанию можно вводить после второго терапевтического агента и третьего терапевтического агента, и так далее.

[00796] На практике, врач определяет фактическую схему дозирования, наиболее подходящую для конкретного пациента, которая может варьироваться в зависимости от возраста, веса и ответа конкретного пациента.

[00797] В другом варианте осуществления, настоящее описание предлагает наборы, которые содержат соединение по описанию (или композицию, содержащую соединение по описанию), упакованные таким образом, который облегчает их использование на практике способами настоящего описания. В одном варианте осуществления, набор включает

соединение по описанию (или композицию, содержащую соединение по описанию), упакованное в контейнер, такой как герметичная бутылка или сосуд, с этикеткой, прикрепленной к контейнеру или включенной в набор, которая описывает применение соединения или композиции на практике способа по описанию. В одном варианте осуществления, соединение или композиция упакованы в стандартную дозированную форму. Набор дополнительно может включать устройство, подходящее для введения композиции предполагаемым путем введения. Набор дополнительно может включать второй терапевтический агент. В некоторых вариантах осуществления, набор включает соединение по описанию и второй терапевтический агент в виде отдельных фармацевтических композиций.

V. Биомаркеры

[00798] В другом варианте осуществления, настоящее описание предлагает способы лечения субъекта, страдающего раком, например, множественной миеломой, включающие (a) определение того, присутствует или отсутствует биомаркер в биологическом образце, взятом у субъекта; и (b) введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию и второго терапевтического агента субъекту, если биомаркер присутствует в биологическом образце. См., например, Goossens *et al.*, *Transl Cancer Res.* 4:256-269 (2015); Kamel and Al-Amodi, *Genomics Proteomics Bioinformatics* 15:220-235 (2017); и Konikova and Kusenda, *Neoplasma* 50:31-40 (2003).

[00799] Биомаркеры включают, но не ограничены ими, хромосомные транслокации при раке, например, множественной миеломе, клетку и экспрессию WHSC1/NSD2/MMSET. В одном варианте осуществления, измеряемым аспектом биомаркера является его статус экспрессии. В одном варианте осуществления, измеряемым аспектом биомаркера является его статус мутации.

[00800] В одном варианте осуществления, биомаркером является экспрессия WHSC1/NSD2/MMSET, которая дифференциально присутствует у субъекта с одним фенотипическим статусом, например, у субъекта, страдающего гемобластозом, по сравнению с другим фенотипическим статусом, например, у нормального здорового субъекта или пациента, имеющего рак без сверхэкспрессии WHSC1/NSD2/MMSET. В одном варианте осуществления, биомаркером является сверхэкспрессия WHSC1/NSD2/MMSET.

[00801] Стандарты биомаркеров могут быть заданы заранее, определены одновременно или определены после получения биологического образца от субъекта. Стандарты биомаркеров для использования в способах, описанных в настоящем документе, могут, например, включать данные из образцов от субъектов, не страдающих раком; данные образцов от субъектов с раком, например, раком молочной железы, который не является метастатическим; и данные образцов от субъектов с раком, например, раком молочной железы, который метастазирует. Сравнения могут быть проведены для установления заранее определенных пороговых стандартов биомаркеров для разных классов субъектов, например, больных и здоровых субъектов. Стандарты могут быть использованы в том же

анализе, или могут быть известными стандартами из предыдущего анализа.

[00802] Биомаркер дифференциально присутствует в группах с разными фенотипическими статусами, если рассчитано, что средняя или медианная экспрессия или уровни мутаций биомаркера разные, т.е. выше или ниже, между группами. Таким образом, биомаркеры указывают на то, что субъект, например, больной раком, принадлежит к тому или иному фенотипическому статусу.

[00803] Определение уровня экспрессии или статуса мутации биомаркера у пациента может быть выполнено с использованием любого из многих способов, известных в данной области техники. Любой известный в данной области способ количественного определения специфических белков и/или обнаружения экспрессии WHSC1/NSD2/MMSET и/или хромосомных транслокаций, или уровней экспрессии или мутации любого другого биомаркера у пациента или в биологическом образце может быть использован в способах по описанию. Примеры включают, но не ограничены ими, ПЦР (полимеразную цепную реакцию) или ОТ-ПЦР, проточную цитометрию, нозерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), RIA (радиоиммунный анализ), анализ экспрессии РНК на генном чипе, иммуногистохимию или иммунофлуоресценцию. См., например, Slagle et al. *Cancer* 83:1401 (1998); Hudlebusch et al., *Clin Cancer Res* 17:2919-2933 (2011). Определенные варианты осуществления описания включают способы, в которых определяют экспрессию (транскрипцию) РНК биомаркера. Другие варианты осуществления описания включают способы, в которых определяют экспрессию белка в биологическом образце. См., например, Harlow et al., *Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, (1988); Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York 3rd Edition, (1995); Kamel and Al-Amodi, *Genomics Proteomics Bioinformatics* 15:220-235 (2017). Для нозерн-блоттинга или ОТ-ПЦР, РНК выделяют из образца опухолевой ткани с использованием методов, не содержащих РНКазу. Такие методы широко известны в данной области техники.

[00804] В одном варианте осуществления описания, биологический образец получают от пациента и анализируют биологический образец для определения экспрессии биомаркера или статуса мутации.

[00805] В одном варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения субъекта, страдающего раком, например, множественной миеломой, где способ включает: (а) определение того, присутствует или отсутствует хромосомная транслокация в биологическом образце, взятом у субъекта; и (b) введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию, второго терапевтического агента и, необязательно, третьего терапевтического агента субъекту, если в биологическом образце присутствует хромосомная транслокация.

[00806] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения субъекта, страдающего раком, например, множественной миеломой, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию, второго терапевтического агента и, необязательно, третьего терапевтического

агента субъекту, имеющему хромосомную транслокацию.

[00807] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию, второго терапевтического агента и, необязательно, третьего терапевтического агента субъекту, нуждающемуся в этом, где: (а) субъект имеет множественную миелому; и (b) множественная миелома характеризуется хромосомной транслокацией.

[00808] В любом из вышеуказанных вариантов осуществления, хромосомная транслокация представляет собой транслокацию t(4;14).

[00809] В одном варианте осуществления, настоящее описание предлагает способ лечения субъекта, имеющего множественную миелому, где способ включает: (а) определение того, присутствует или отсутствует сверхэкспрессия WHSC1/NSD2/MMSET в биологическом образце, взятом у субъекта; и (b) введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию, второго терапевтического агента и, необязательно, третьего терапевтического агента субъекту, если в биологическом образце присутствует сверхэкспрессия WHSC1/NSD2/MMSET.

[00810] В одном варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ лечения субъекта, имеющего множественную миелому, где способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию, второго терапевтического агента и, необязательно, третьего терапевтического агента субъекту, если у субъекта присутствует сверхэкспрессия WHSC1/NSD2/MMSET.

[00811] В другом варианте осуществления, настоящее изобретение предлагает способ, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию, второго терапевтического агента и, необязательно, третьего терапевтического агента субъекту, нуждающемуся в этом, где: (а) субъект имеет множественную миелому; и (b) множественная миелома характеризуется сверхэкспрессией WHSC1/NSD2/MMSET.

VI. Определения

[00812] Термин «галоген», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к -Cl, -F, -Br или -I.

[00813] Термин «нитро», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к -NO₂.

[00814] Термин «циано», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к -CN.

[00815] Термин «гидрокси», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к -OH.

[00816] Термин «алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алифатическому углеводороду с прямой или разветвленной цепью, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода, т.е. C₁-C₁₂ алкилу, или указанное количество атомов углерода, например, C₁ алкилу, такому как метил, C₂ алкилу, такому как этил, и т.д. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₁₀ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₆

алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₃ алкил, т.е. метил, этил, пропил или изопропил. Неограничивающие типовые C₁-C₁₂ алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, 3-пентил, гексил, гептил, октил, нонил и децил.

[00817] Термин «необязательно замещенный алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, которая либо не замещена, либо замещена одним, двумя или тремя заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой нитро, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбамат, карбокси, алкоксикарбонил, карбоксиалкил, -N(R^{56a})C(=O)R^{56b}, -N(R^{56c})S(=O)₂R^{56d}, -C(=O)R⁵⁷, -S(=O)R^{56e}, -S(=O)₂R⁵⁸, -N(R^{56a})C(=N-R⁶⁰)R⁶¹, -N(R^{56a})C(=C-NO₂)R⁶⁴, -C(=N-R⁶⁰)R⁶¹ или -C(=C-NO₂)R⁶⁴; где:

[00818] R^{56a} представляет собой водород или алкил;

[00819] R^{56b} представляет собой алкил, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкокси, (алкокси)алкил, (арил)алкил, (гетероарил)алкил, (амино)алкил, (гидрокси)алкил, (циано)алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный гетероарил;

[00820] R^{56c} представляет собой водород или алкил;

[00821] R^{56d} представляет собой алкил, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкокси, (алкокси)алкил, (арил)алкил, (гетероарил)алкил, (амино)алкил, (гидрокси)алкил, (циано)алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный гетероарил;

[00822] R^{56e} представляет собой алкил, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкокси, (алкокси)алкил, (арил)алкил, (гетероарил)алкил, (амино)алкил, (гидрокси)алкил, (циано)алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный C₆-C₁₀ арил или необязательно замещенный гетероарил;

[00823] R⁵⁷ представляет собой галогеналкил, амино, необязательно замещенный циклоалкил, алкокси, (алкокси)алкил, (арил)алкил, (гетероарил)алкил, (амино)алкил, (гидрокси)алкил, (циано)алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, (C₃-C₆ циклоалкил)окси или (4-8-членный гетероцикло)окси;

[00824] R⁵⁸ представляет собой галогеналкил, необязательно замещенный

циклоалкил, алкокси, (алкокси)алкил, (арил)алкил, (гетероарил)алкил, (амино)алкил, (гидрокси)алкил, (циано)алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

[00825] R^{60} выбран из группы, состоящей из циано, нитро, гидрокси, C_1 - C_6 алкокси, $-C(=O)R^{62}$ и $-S(=O)_2R^{62}$;

[00826] R^{61} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-NR^{63a}R^{63b}$;

[00827] R^{62} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-NR^{63a}R^{63b}$;

[00828] R^{63a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

[00829] R^{63b} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; или

[00830] R^{63a} и R^{63b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный необязательно замещенный гетероцикло;

R^{64} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-NR^{63c}R^{63d}$; и

[00831] R^{63c} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^{63d} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила; или

[00832] R^{63c} и R^{63d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный необязательно замещенный гетероцикло.

[00833] В одном варианте осуществления, необязательно замещенный алкил является либо незамещенным, либо замещенным одним, двумя или тремя заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой нитро, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбамат, карбокси, алкоксикарбонил, карбоксиалкил, $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$, $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$, $-C(=O)R^{57}$, $-S(=O)R^{56e}$ или $-S(=O)_2R^{58}$.

[00834] В другом варианте осуществления, необязательно замещенный алкил замещен двумя заместителями. В другом варианте осуществления, необязательно замещенный алкил замещен одним заместителем. В другом варианте осуществления, необязательно замещенный алкил представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, необязательно замещенный алкил представляет собой необязательно замещенный C_1 - C_4 алкил. В одном варианте осуществления, необязательно замещенный алкил представляет собой необязательно замещенный C_1 или C_2 алкил. Неограничивающие типовые необязательно замещенные алкильные группы включают $-CH(CO_2Me)CH_2CO_2Me$ и $-CH(CH_3)CH_2N(H)C(=O)O(CH_3)_3$.

[00835] Термин «алкенил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, содержащей одну, две или три

двойные связи углерод-углерод. В одном варианте осуществления, алкенильная группа представляет собой C_2-C_6 алкенильную группу. В другом варианте осуществления, алкенильная группа представляет собой C_2-C_4 алкенильную группу. В другом варианте осуществления, алкенильная группа имеет одну двойную связь углерод-углерод. Неограничивающие типовые алкенильные группы включают этенил, пропенил, изопропенил, бутенил, *втор*-бутенил, пентенил и гексенил.

[00836] Термин «необязательно замещенный алкенил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другого, относится к алкенильной группе, которая либо не замещена, либо замещена одним, двумя или тремя заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген, нитро, циано, гидроксид, амино (например, алкиламино, диалкиламино), галогеналкил, гидроксипропили, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбокси, карбоксипропили, необязательно замещенный циклоалкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикло. Неограничивающие типовые необязательно замещенные алкенильные группы включают $-CH=CHPh$.

[00837] Термин «алкинил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, содержащей одну, две или три тройные связи углерод-углерод. В одном варианте осуществления, алкинил имеет одну тройную связь углерод-углерод. В другом варианте осуществления, алкинил представляет собой C_1-C_6 алкинил. В другом варианте осуществления, алкинил представляет собой C_2-C_4 алкинил. В другом варианте осуществления, алкинил имеет одну тройную связь углерод-углерод. Неограничивающие типовые алкинильные группы включают этинил, пропинил, бутинил, 2-бутинил, пентинил и гексинил.

[00838] Термин «необязательно замещенный алкинил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкинильной группе, которая либо не замещена, либо замещена одним, двумя или тремя заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген, нитро, циано, гидроксид, амино (например, алкиламино, диалкиламино), галогеналкил, гидроксипропили, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбокси, карбоксипропили, необязательно замещенный циклоалкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный гетероцикло. Неограничивающие типовые необязательно замещенные алкинильные группы включают $CH\equiv CHPh$.

[00839] Термин «галогеналкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одним или несколькими атомами фтора, хлора, брома и/или йода. В одном варианте осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя атомами фтора и/или хлора. В другом варианте

осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя атомами фтора. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкильная группа представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающие типовые галогеналкильные группы включают фторметил, дифторметил, трифторметил, пентафторэтил, 1,1-дифторэтил, 2,2-дифторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 3,3,3-трифторпропил, 4,4,4-трифторбутил и трихлорметил.

[00840] Термины «гидроксиалкил» или «(гидрокси)алкил», используемые в настоящем документе сами по себе или как часть другой группы, относятся к алкильной группе, замещенной одной, двумя или тремя гидроксигруппами. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. В другом варианте осуществления, гидроксиалкил представляет собой моногидроксиалкильную группу, т.е. замещенную одной гидроксигруппой. В другом варианте осуществления, гидроксиалкильная группа представляет собой дигидроксиалкильную группу, т.е. замещенную двумя гидроксигруппами. Неограничивающие типовые (гидрокси)алкильные группы включают гидроксиметильные, гидроксизтильные, гидроксипропильные и гидроксипропильные группы, такие как 1-гидроксизтил, 2-гидроксизтил, 1,2-дигидроксизтил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 4-гидроксипропил, 2-гидрокси-1-метилпропил и 1,3-дигидроксипроп-2-ил.

[00841] Термин «алкокси», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, присоединенной к концевому атому кислорода. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкильную группу. Неограничивающие типовые алкоксигруппы включают метокси, этокси и *трет*-бутокси.

[00842] Термин «галогеналкокси», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к галогеналкильной группе, присоединенной к концевому атому кислорода. В одном варианте осуществления, галогеналкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, галогеналкильная группа представляет собой C_1 - C_4 галогеналкильную группу. Неограничивающие типовые галогеналкоксигруппы включают фторметокси, дифторметокси, трифторметокси и 2,2,2-трифторэтокси.

[00843] Термин «алкилтио», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, присоединенной к концевому атому серы. В одном варианте осуществления, алкильная группа представляет собой C_1 - C_4 алкильную группу. Неограничивающие типовые алкилтиогруппы включают $-SCH_3$ и $-SCH_2CH_3$.

[00844] Термины «алкоксиалкил» или «(алкокси)алкил», используемые в настоящем документе сами по себе или как часть другой группы, относятся к алкильной группе,

замещенной одной алкоксигруппой. В одном варианте осуществления, алкокси представляет собой C_1-C_6 алкокси. В другом варианте осуществления, алкокси представляет собой C_1-C_4 алкокси. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_4 алкил. Неограничивающие типовые алкоксиалкильные группы включают метоксиметил, метоксиэтил, метоксипропил, метоксибутил, этоксиметил, этоксиэтил, этоксипропил, этоксибутил, пропоксиметил, изопропоксиметил, пропоксиил, пропоксипропил, бутоксиметил, третбутоксиметил, изобутоксиметил, втор-бутоксиметил и пентилоксиметил.

[00845] Термин «гетероалкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к стабильному углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 10 атомов углерода и по меньшей мере два гетероатома, которые могут быть одинаковыми или разными, выбранных из O, N, или S, где атом(ы) серы необязательно может быть окислен(ы). Гетероатомы могут быть помещены в любое внутреннее положение гетероалкильной группы или в положение, где гетероалкильная группа присоединена к остальной части молекулы. В одном варианте осуществления, гетероалкил содержит два атома кислорода. В другом варианте осуществления, гетероалкил содержит один атом кислорода и один атом азота. В другом варианте осуществления, гетероалкил содержит два атома азота. Неограничивающие типовые гетероалкильные группы включают $-OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_3$ и $-OCH_2CH_2OCH_3$.

[00846] Термин «циклоалкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к насыщенным и частично ненасыщенным, например, содержащим одну или две двойные связи, моноциклическим, бициклическим или трициклическим алифатическим углеводородам, содержащим от трех до двенадцати атомов углерода, т.е. C_{3-12} циклоалкил, или указанное количество атомов углерода, например, C_3 циклоалкил, такой как циклопропил, C_4 циклоалкил, такой как циклобутил и т.д. В одном варианте осуществления, циклоалкил является бициклическим, т.е. он имеет два кольца. В другом варианте осуществления, циклоалкил является моноциклическим, т.е. имеет одно кольцо. В другом варианте осуществления, циклоалкил представляет собой C_{3-8} циклоалкил. В другом варианте осуществления, циклоалкил представляет собой C_{3-6} циклоалкил, т.е. циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В другом варианте осуществления, циклоалкил представляет собой C_5 циклоалкил, т.е. циклопентил. В другом варианте осуществления, циклоалкил представляет собой C_6 циклоалкил, т.е. циклогексил. Неограничивающие типовые C_{3-12} циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, норборнил, декалин, адамантил, циклогексенил и спиро[3.3]гептан.

[00847] Термин «необязательно замещенный циклоалкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к циклоалкильной группе, которая либо не замещена, либо замещена одним, двумя или тремя

заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген, нитро, циано, гидроксид, амино (например, $-\text{NH}_2$, алкиламино, диалкиламино, аралкиламино, гидроксиалкиламино или (гетероцикло)алкиламино), гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкил, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбокси, карбоксиалкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикло, алкоксиалкил, (амино)алкил, (циано)алкил, (карбоксамидо)алкил, меркаптоалкил, (гетероцикло)алкил, (гетероарил)алкил, $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{56b}$, $-\text{N}(\text{R}^{56c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{56d}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{56e}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{OR}^{59}$, $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{60})\text{R}^{61}$, $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{R}^{64}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{60})\text{R}^{61}$ или $-\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{R}^{64}$; где R^{56a} , R^{56b} , R^{56c} , R^{56d} , R^{56e} , R^{57} , R^{58} , R^{60} , R^{61} и R^{64} имеют значения, определенные в связи с термином «необязательно замещенный алкил», и R^{59} представляет собой (гидроксид)алкил или (амино)алкил. Неограничивающие типовые необязательно замещенные циклоалкильные группы включают 3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил, 3-(3-(N-метилацетиламино)пирролидин-1-ил)циклогексил, 3-морфолиноциклогексил и 3(пиримидин-5-ил)циклогексил. В одном варианте осуществления, необязательно замещенный циклоалкил является либо незамещенным, либо замещенным одним, двумя или тремя заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген, нитро, циано, гидроксид, амино (например, $-\text{NH}_2$, алкиламино, диалкиламино, аралкиламино, гидроксиалкиламино, или (гетероцикло)алкиламино), гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкил, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбокси, карбоксиалкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикло, алкоксиалкил, (амино)алкил, (циано)алкил, (карбоксамидо)алкил, меркаптоалкил, (гетероцикло)алкил, (гетероарил)алкил, $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{56b}$, $-\text{N}(\text{R}^{56c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{56d}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{56e}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ и $-\text{OR}^{59}$.

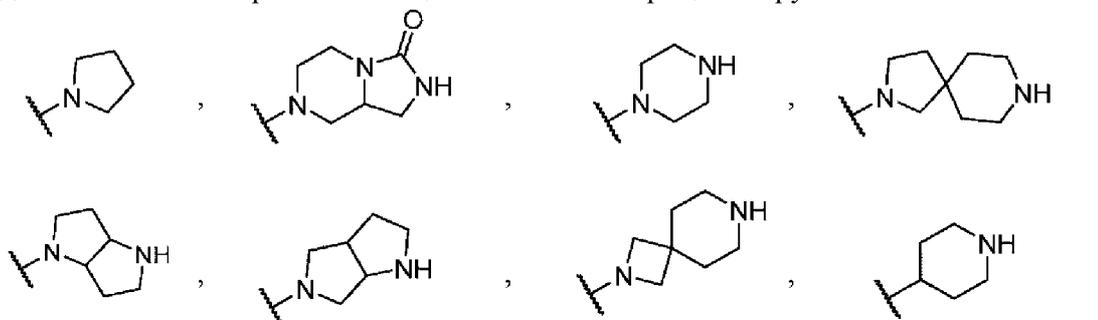
[00848] Термин «гетероцикло», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к насыщенным и частично ненасыщенным, например, содержащим одну или две двойные связи, моноциклическим, бициклическим или трициклическим группам, содержащим от трех до четырнадцати членов кольца, т.е. к 3-14-членному гетероциклу, содержащему один, два, три или четыре гетероатома. Каждый гетероатом независимо представляет собой кислород, серу или азот. Каждый атом серы независимо окислен с образованием сульфоксида, т.е. $\text{S}(=\text{O})$, или сульфона, т.е. $\text{S}(=\text{O})_2$.

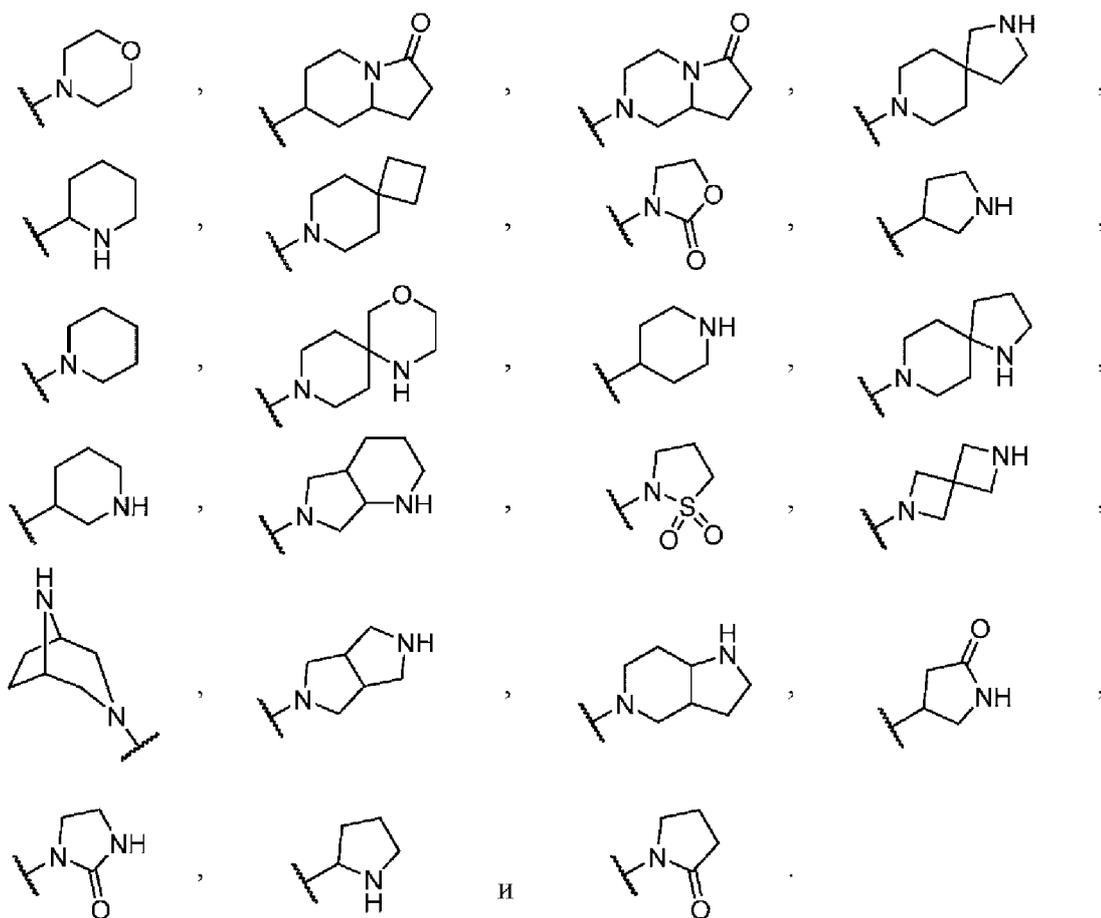
[00849] Термин «гетероцикло» включает группы, в которых одна или несколько групп $-\text{NH}_2-$ заменены на одну или несколько групп $-\text{C}(=\text{O})-$, включая циклические уреидогруппы, такие как имидазолидинил-2-он, циклические амидные группы, такие как

пирролидин-2-он или пиперидин-2-он, и циклические карбаматные группы, такие как оксазолидинил-2-он.

[00850] Термин «гетероцикло» также включает группы, имеющие конденсированные необязательно замещенные арильные или необязательно замещенные гетероарильные группы, такие как индолин, индолин-2-он, 2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин, 2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[d]азепин или 1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[d]азепин-2-он.

[00851] В одном варианте осуществления, гетероциклограмма представляет собой 4-8-членную циклическую группу, содержащую одно кольцо и один или два атома кислорода, например, тетрагидрофуран или тетрагидропиран, или один или два атома азота, например, пирролидин, пиперидин или пиперазин, или один атом кислорода и один атом азота, например, морфолин, и, необязательно, где одна группа $-CH_2-$ замещена одной группой $-C(=O)-$, например, пирролидин-2-он или пиперазин-2-он. В другом варианте осуществления, гетероциклограмма представляет собой 5-8-членную циклическую группу, содержащую одно кольцо и один или два атома азота и, необязательно, одна группа $-CH_2-$ замещена одной группой $-C(=O)-$. В другом варианте осуществления, гетероциклограмма представляет собой 5- или 6-членную циклическую группу, содержащую одно кольцо и один или два атома азота и, необязательно, одна группа $-CH_2-$ замещена одной группой $-C(=O)-$. В другом варианте осуществления, гетероциклограмма представляет собой 8-12-членную циклическую группу, содержащую два кольца и один или два атома азота. Гетероцикло может быть связан с остальной частью молекулы через любой доступный атом углерода или азота. Неограничивающие типовые гетероциклограммы включают:

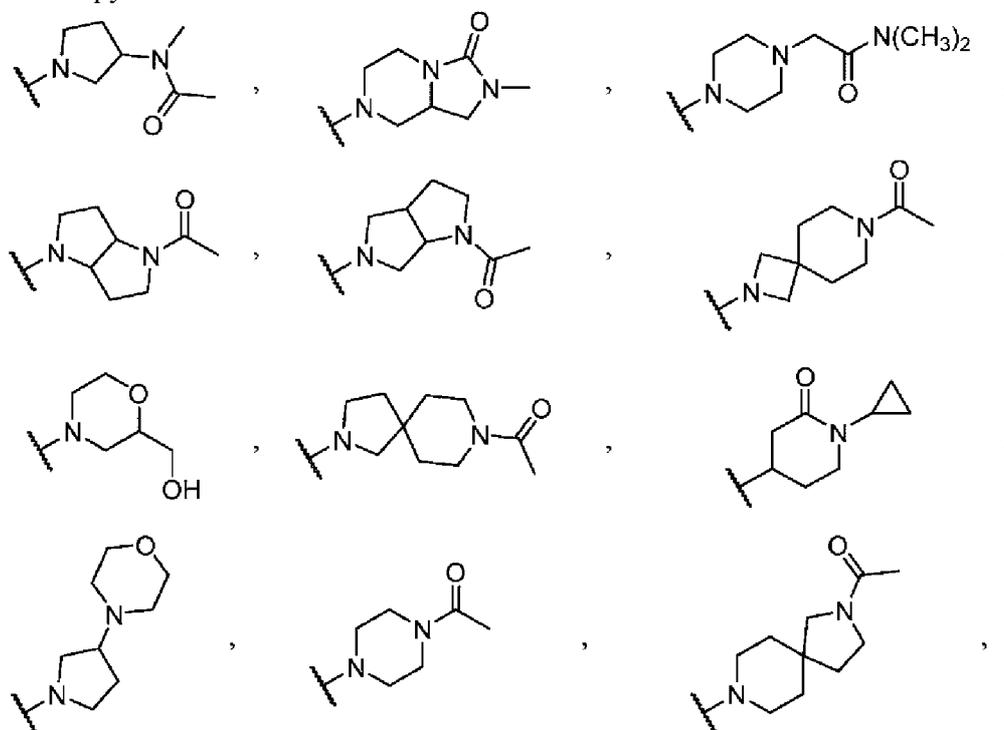


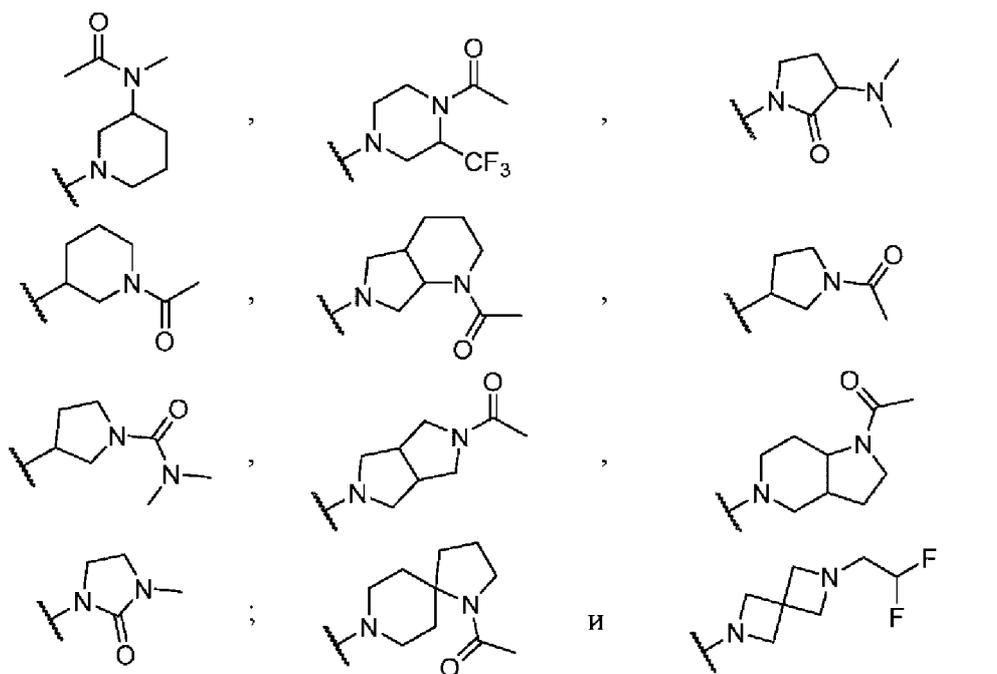


[00852] Термин «необязательно замещенный гетероцикло», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к гетероциклогруппе, которая является либо незамещенной, либо замещенной одним-четырьмя заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген, нитро, циано, гидроксильный, амино ((например, $-\text{NH}_2$, алкиламино, диалкиламино, аралкиламино, гидроксилалкиламино или (гетероцикло)алкиламино), гетероалкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкил, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбокси, карбоксилалкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикло, алкоксилалкил, (амино)алкил, (циано)алкил, (карбоксамидо)алкил, меркаптоалкил, (гетероцикло)алкил, (гетероарил)алкил, $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{56b}$, $-\text{N}(\text{R}^{56c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{56d}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{56e}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$, $-\text{OR}^{59}$, $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{60})\text{R}^{61}$, $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{R}^{64}$, $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^{60})\text{R}^{61}$ или $-\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{R}^{64}$, где R^{56a} , R^{56b} , R^{56c} , R^{56d} , R^{56e} , R^{57} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{61} и R^{64} имеют значения, определенные в связи с термином «необязательно замещенный циклоалкил». Замещение может происходить на любом доступном атоме углерода или азота гетероциклогруппы. В одном варианте осуществления, необязательно замещенный гетероцикло является либо незамещенным, либо замещенным одним-четырьмя заместителями, где каждый заместитель независимо представляет собой галоген,

нитро, циано, гидрокси, амино (например, $-\text{NH}_2$, алкиламино, диалкиламино, аралкиламино, гидроксиалкиламино или (гетероцикло)алкиламино), гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкил, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбокси, карбоксиалкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикло, алкоксиалкил, (амино)алкил, (циано)алкил, (карбоксамидо)алкил, меркаптоалкил, (гетероцикло)алкил, (гетероарил)алкил, $-\text{N}(\text{R}^{56a})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{56b}$, $-\text{N}(\text{R}^{56c})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{56d}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{57}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{56e}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{58}$ или $-\text{OR}^{59}$.

[00853] Неограничивающие типовые необязательно замещенные гетероциклогруппы включают:





[00854] Термин «арил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к ароматической кольцевой системе, содержащей от шести до четырнадцати атомов углерода, т.е. C₆-C₁₄ арилу. Неограничивающие типовые арильных групп включают фенил (сокращенно «Ph»), нафтил, фенантрин, антрацил, инденил, азуленил, бифенил, бифениленил и флуоренил. В одном варианте осуществления, арильная группа представляет собой фенил или нафтил. В другом варианте осуществления, арильная группа представляет собой фенил.

[00855] Термин «необязательно замещенный арил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к арилу, который является либо незамещенным, либо замещенным одним-пятью заместителями, где каждый из заместителей независимо представляет собой галоген, нитро, циано, гидроксильный, амино ((например, -NH₂, алкиламино, диалкиламино, аралкиламино, гидроксиалкиламино или (гетероцикло)алкиламино), гетероалкил, галогеналкил, гидроксильный алкил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкил, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбокси, карбоксиалкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикло, алкоксиалкил, (амино)алкил, (циано)алкил, (карбоксамидо)алкил, меркаптоалкил, (гетероцикло)алкил, (гетероарил)алкил, -N(R^{56a})C(=O)R^{56b}, -N(R^{56c})S(=O)₂R^{56d}, -C(=O)R⁵⁷, -S(=O)R^{56e}, -S(=O)₂R⁵⁸, -OR⁵⁹, -N(R^{56a})C(=N-R⁶⁰)R⁶¹, -N(R^{56a})C(=C-NO₂)R⁶⁴, -C(=N-R⁶⁰)R⁶¹ или -C(=C-NO₂)R⁶⁴, где R^{56a}, R^{56b}, R^{56c}, R^{56d}, R^{56e}, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹ и R⁶⁴ имеют значения, определенные в связи с термином «необязательно замещенный циклоалкил». В одном варианте осуществления, необязательно замещенный арил либо не замещен, либо замещен от одного до пяти заместителями, где каждый из заместителей независимо представляет собой галоген, нитро, циано, гидроксильный, амино (например, -NH₂, алкиламино, диалкиламино, аралкиламино,

гидроксиалкиламино, или (гетероцикло)алкиламино), гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкил, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбокси, карбоксиалкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикло, алкоксиалкил, (амино)алкил, (циано)алкил, (карбоксамидо)алкил, меркаптоалкил, (гетероцикло)алкил, (гетероарил)алкил, $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$, $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$, $-C(=O)R^{57}$, $-S(=O)R^{56e}$, $-S(=O)_2R^{58}$ или $-OR^{59}$.

[00856] В одном варианте осуществления, необязательно замещенный арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В другом варианте осуществления, необязательно замещенный фенил имеет четыре заместителя. В другом варианте осуществления, необязательно замещенный фенил имеет три заместителя. В другом варианте осуществления, необязательно замещенный фенил имеет два заместителя. В другом варианте осуществления, необязательно замещенный фенил имеет один заместитель. Неограничивающие типовые необязательно замещенных арильных групп включают 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 4-метилфенил, 4-этилфенил, 4-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 2,6-дифторфенил, 2,6-дихлорфенил, 2-метил, 3-метоксифенил, 2-этил, 3-метоксифенил, 3,4-диметоксифенил, 3,5-дифторфенил, 3,5-диметилфенил, 3,5-диметокси, 4-метилфенил, 2-фтор-3-хлорфенил, 3-хлор-4-фторфенил и 2-фенилпропан-2-амин. Термин «необязательно замещенный арил» включает арильные группы, имеющие конденсированные необязательно замещенные циклоалкильные группы и конденсированные необязательно замещенные гетероциклогруппы. Неограничивающие примеры включают: 2,3-дигидро-1H-инден-1-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил, 1,3,4,5-тетрагидро-2H-бензо[с]азепин-2-ил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-1-ил и 2-оксо-2,3,4,5-тетрагидро-1H-бензо[д]азепин-1-ил.

[00857] Термин «гетероарил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к моноциклическим и бициклическим ароматическим кольцевым системам, имеющим от пяти до 14 четырнадцати членов кольца, т.е. к 5-14-членному гетероарилу, содержащему один, два, три или четыре гетероатома. Каждый гетероатом независимо представляет собой кислород, серу или азот. В одном варианте осуществления, гетероарил имеет три гетероатома. В другом варианте осуществления, гетероарил имеет два гетероатома. В другом варианте осуществления, гетероарил имеет один гетероатом. В другом варианте осуществления, гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В другом варианте осуществления, гетероарил имеет 5 кольцевых атомов, например, тиенил, 5-членный гетероарил, имеющий четыре атома углерода и один атом серы. В другом варианте осуществления, гетероарил имеет 6 кольцевых атомов, например пиридил, 6-членный гетероарил, имеющий пять атомов углерода и один атом азота. Неограничивающие типовые гетероарильные группы

включают тиенил, бензо[b]тиенил, нафто[2,3-b]тиенил, тиантренил, фурил, бензофурил, пиранил, изобензофуранил, бензооксазонил, хроменил, ксантенил, 2*H*-пирролил, пирролил, имидазолил, пиразолил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, изоиндолил, 3*H*-индолил, индолил, индазолил, пуринил, изохинолил, хинолил, фталазинил, нафтиридинил, циннолинил, хиназолинил, птеридинил, 4*aH*-карбазолил, карбазолил, β-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, тиазолил, изотиазолил, фенотиазолил, изоксазолил, фуразанил и феноксазинил. В одном варианте осуществления, гетероарил выбран из тиенила (например, тиен-2-ила и тиен-3-ила), фурила (например, 2-фурила и 3-фурила), пирролила (например, 1*H*-пиррол-2-ила и 1*H*-пиррол-3-ила), имидазолила (например, 2*H*-имидазол-2-ила и 2*H*-имидазол-4-ила), пиразолила (например, 1*H*-пиразол-3-ила, 1*H*-пиразол-4-ила и 1*H*-пиразол-5-ила), пиридила (например, пиридин-2-ила, пиридин-3-ила и пиридин-4-ила), пиримидинила (например, пиримидин-2-ила, пиримидин-4-ила и пиримидин-5-ила), тиазолила (например, тиазол-2-ила, тиазол-4-ила и тиазол-5-ила), изотиазолила (например, изотиазол-3-ила, изотиазол-4-ила и изотиазол-5-ила), оксазолила (например, оксазол-2-ила, оксазол-4-ила и оксазол-5-ила) и изоксазолила (например, изоксазол-3-ила, изоксазол-4-ила и изоксазол-5-ила). Термин «гетероарил» также включает N-оксиды. Неограничивающим типовым N-оксидом является пиридил N-оксид.

[00858] Термин «необязательно замещенный гетероарил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к гетероарилу, который является либо незамещенным, либо замещенным одним-четырьмя заместителями, где заместителями независимо являются галоген, нитро, циано, гидрокси, амино ((например, -NH₂, алкиламино, диалкиламино, аралкиламино, гидроксиалкиламино или (гетероцикло)алкиламино), гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкил, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил, арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбокси, карбоксиалкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикло, алкоксиалкил, (амино)алкил, (циано)алкил, (карбоксамидо)алкил, меркаптоалкил, (гетероцикло)алкил, (гетероарил)алкил, -N(R^{56a})C(=O)R^{56b}, -N(R^{56c})S(=O)₂R^{56d}, -C(=O)R⁵⁷, -S(=O)R^{56e}, -S(=O)₂R⁵⁸, -OR⁵⁹, -N(R^{56a})C(=N-R⁶⁰)R⁶¹, -N(R^{56a})C(=C-NO₂)R⁶⁴, -C(=N-R⁶⁰)R⁶¹ или -C(=C-NO₂)R⁶⁴; где R^{56a}, R^{56b}, R^{56c}, R^{56d}, R^{56e}, R⁵⁷, R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰, R⁶¹ и R⁶⁴ имеют значения, определенные в связи с термином «необязательно замещенный циклоалкил». В одном варианте осуществления, необязательно замещенный гетероарил является либо незамещенным, либо замещенным одним-четырьмя заместителями, где заместителями независимо являются галоген, нитро, циано, гидрокси, амино (например, -NH₂, алкиламино, диалкиламино, аралкиламино, гидроксиалкиламино или (гетероцикло)алкиламино), гетероалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, алкокси, галогеналкокси, арилокси, аралкил, аралкилокси, алкилтио, карбоксамидо, сульфонамидо, алкилкарбонил, арилкарбонил, алкилсульфонил,

арилсульфонил, уреидо, гуанидино, карбокси, карбоксиалкил, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, алкенил, алкинил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный гетероцикло, алкоксиалкил, (амино)алкил, (циано)алкил, (карбоксамидо)алкил, меркаптоалкил, (гетероцикло)алкил, (гетероарил)алкил, $-N(R^{56a})C(=O)R^{56b}$, $-N(R^{56c})S(=O)_2R^{56d}$, $-C(=O)R^{57}$, $-S(=O)R^{56e}$, $-S(=O)_2R^{58}$ или $-OR^{59}$.

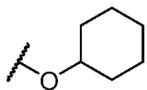
[00859] В одном варианте осуществления, необязательно замещенный гетероарил имеет два заместителя. В другом варианте осуществления, необязательно замещенный гетероарил имеет один заместитель. Любой доступный атом углерода или азота может быть замещен.

[00860] Термин «арилокси», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к необязательно замещенному арилу, присоединенному к концевому атому кислорода. Неограничивающей типовой арилоксигруппой является PhO-.

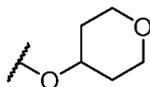
[00861] Термин «гетероарилокси», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к необязательно замещенному гетероарилу, присоединенному к концевому атому кислорода. Неограничивающей типовой арилоксигруппой является пиридил-О-.

[00862] Термин «аралкилокси», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к аралкилу, присоединенному к концевому атому кислорода. Неограничивающей типовой аралкилоксигруппой является PhCH₂O-.

[00863] Термин «(циклоалкил)окси», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к циклоалкильной группе, присоединенной к концевому атому кислорода. Неограничивающей типовой циклоалкилоксигруппой является:

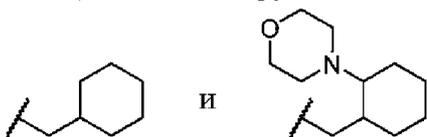


[00864] Термин «(гетероцикло)окси», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к гетероциклогруппе, присоединенной к концевому атому кислорода. Неограничивающей типовой (гетероцикло)оксигруппой является:



[00865] Термин «(циано)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной, двумя или тремя цианогруппами. В одном варианте осуществления, алкил замещен одной цианогруппой. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₆ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. Неограничивающие типовые (циано)алкильные группы включают $-CH_2CH_2CN$ и $-CH_2CH_2CH_2CN$.

[00866] Термин «(циклоалкил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной необязательно замещенной циклоалкильной группой. В одном варианте осуществления, циклоалкильная группа представляет собой необязательно замещенный C₃-C₆ циклоалкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₆ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁ или C₂ алкил. Неограничивающие типовые (циклоалкил)алкильные группы включают:



[00867] Термин «сульфонамидо», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалу формулы $-\text{SO}_2\text{NR}^{50a}\text{R}^{50b}$, где каждый из R^{50a} и R^{50b} независимо представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикло, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; или R^{50a} и R^{50b} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 3-8-членную необязательно замещенную гетероциклогруппу. Неограничивающие типовые сульфонамидогруппы включают $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ и $-\text{SO}_2\text{N}(\text{H})\text{Ph}$.

[00868] Термин «алкилкарбонил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е. $-\text{C}(=\text{O})-$, замещенной алкильной группой. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. Неограничивающей типовой алкилкарбонильной группой является $-\text{COCH}_3$.

[00869] Термин «арилкарбонил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е. $-\text{C}(=\text{O})-$, замещенной необязательно замещенной арильной группой. Неограничивающей типовой арилкарбонильной группой является $-\text{COPh}$.

[00870] Термин «алкилсульфонил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к сульфонильной группе, т.е. $-\text{SO}_2-$, замещенной алкильной группой. Неограничивающей типовой алкилсульфонильной группой является $-\text{SO}_2\text{CH}_3$.

[00871] Термин «арилсульфонил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к сульфонильной группе, т.е. $-\text{SO}_2-$, замещенной необязательно замещенной арильной группой. Неограничивающей типовой арилсульфонильной группой является $-\text{SO}_2\text{Ph}$.

[00872] Термин «меркаптоалкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному группой $-\text{SH}$.

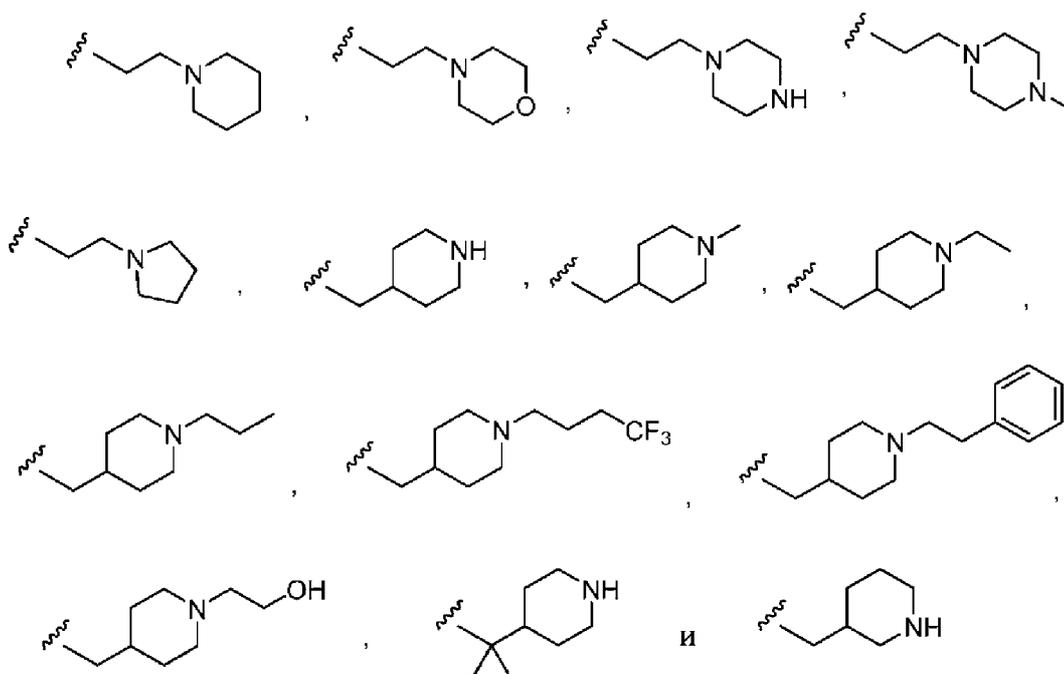
[00873] Термин «карбоксо», используемый сам по себе или как часть другой группы,

относится к радикалу формулы $-C(=O)OH$.

[00874] Термин «уреидо», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалу формулы $-NR^{51a}-C(=O)-NR^{51b}R^{51c}$, где R^{51a} представляет собой водород или алкил; и R^{51b} и R^{51c} каждый независимо представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикло, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, или R^{51b} и R^{51c} , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членную необязательно замещенную гетероциклогруппу. Неограничивающие типовые уреидные группы включают $-NH-C(=O)-NH_2$ и $-NH-C(=O)-NHCH_3$.

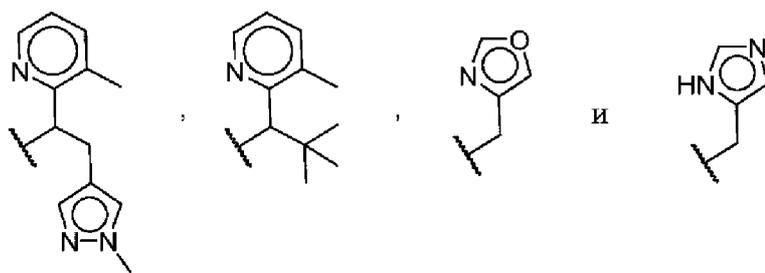
[00875] Термин «гуанидино», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалу формулы $-NR^{52a}-C(=NR^{53})-NR^{52b}R^{52c}$, где R^{52a} представляет собой водород или алкил; R^{52b} и R^{52c} каждый независимо представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикло, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил; или R^{52b} и R^{52c} вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членную необязательно замещенную гетероциклогруппу; и R^{53} представляет собой водород, алкил, циано, алкилсульфонил, алкилкарбонил, карбоксамидо или сульфонамидо. Неограничивающие типовые гуанидиногруппы включают $-NH-C(=NH)-NH_2$, $-NHC(=N-CN)-NH_2$ и $-NH-C(=NH)-NHCH_3$.

[00876] Термин «(гетероцикло)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной, двумя или тремя необязательно замещенными гетероциклическими группами. В одном варианте осуществления, алкил замещен одной необязательно замещенной 5-8-членной гетероциклогруппой. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_4 алкил. Гетероциклогруппа может быть связана с алкильной группой через атом углерода или азота. Неограничивающие типовые (гетероцикло)алкильные группы включают:

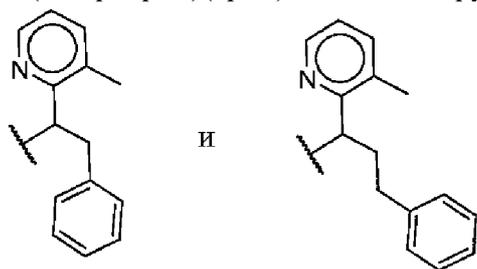


[00877] Термин «карбамат», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалу формулы $-NR^{54a}-C(=O)OR^{54b}$, где R^{54a} представляет собой водород или алкил, и R^{54b} представляет собой водород, алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикло, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил. Неограничивающей типовой карбаматной группой является $-NH(C=O)-OtBu$.

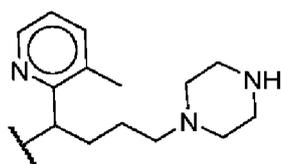
[00878] Термин «(гетероарил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной или двумя необязательно замещенными гетероарильными группами. В одном варианте осуществления, алкильная группа замещена одной необязательно замещенной 5-14-членной гетероарильной группой. В другом варианте осуществления, алкильная группа замещена двумя необязательно замещенными 5-14-членными гетероарильными группами. В другом варианте осуществления, алкильная группа замещена одной необязательно замещенной 5-9-членной гетероарильной группой. В другом варианте осуществления, алкильная группа замещена двумя необязательно замещенными 5-9-членными гетероарильными группами. В другом варианте осуществления, алкильная группа замещена одной необязательно замещенной 5- или 6-членной гетероарильной группой. В другом варианте осуществления, алкильная группа замещена двумя необязательно замещенными 5- или 6-членными гетероарильными группами. В одном варианте осуществления, алкильная группа представляет собой C_1-C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкильная группа представляет собой C_1-C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкильная группа представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающие типовые (гетероарил)алкильные группы включают:



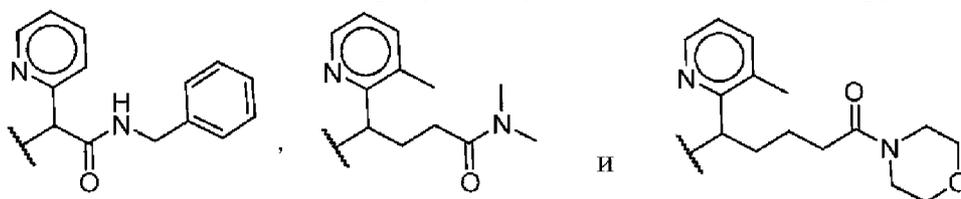
[00879] Термин «(гетероарил)(арил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной гетероарильной группой и одной необязательно замещенной арильной группой. В одном варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5-9-членную гетероарильную группу. В другом варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5- или 6-членную гетероарильную группу. В одном варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенную фенильную группу или необязательно замещенную нафтильную группу. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающие типовые (гетероарил)(арил)алкильные группы включают:



[00880] Термин «(гетероарил)(гетероцикло)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной гетероарильной группой и одной необязательно замещенной гетероцикло группой. В одном варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5-9-членную гетероарильную группу. В другом варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5- или 6-членную гетероарильную группу. В одном варианте осуществления, гетероцикло представляет собой необязательно замещенный 5-8-членный гетероцикл. В другом варианте осуществления, гетероцикло представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающей типовой (гетероарил)(гетероцикло)алкильной группой является:



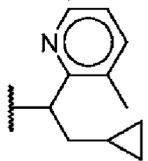
[00881] Термин «(гетероарил)(карбоксамидо)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной гетероарильной группой и одной карбоксамидогруппой. В одном варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5-9-членную гетероарильную группу. В другом варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5- или 6-членную гетероарильную группу. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_3 алкил. Неограничивающие типовые (гетероарил)(карбоксамидо)алкильные группы включают:



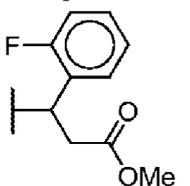
[00882] Термин «карбоксамидо», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалу формулы $-C(=O)NR^{55a}R^{55b}$, где R^{55a} и R^{55b} каждый независимо представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный алкенил, необязательно замещенный алкинил, галогеналкил, (алкокси)алкил, (гидрокси)алкил, (циано)алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикло, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, (арил)алкил, (циклоалкил)алкил, (гетероцикло)алкил или (гетероарил)алкил; или R^{55a} и R^{55b} , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют 4-8-членную необязательно замещенную гетероциклогруппу. Неограничивающие типовые карбоксамидогруппы включают: морфолин-4-карбонил, N,N -диметиламинокарбонил, N -(1-метилпиперидин-4-ил)аминокарбонил, 4-метилпиперазин-1-карбонил, N -(3-аминоциклопентил)аминокарбонил, N -(пиридин-3-ил)аминокарбонил и N -(тетрагидрофуран-3-ил)аминокарбонил.

[00883] Термин «(гетероарил)(циклоалкил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной гетероарильной группой и одной необязательно замещенной циклоалкильной группой. В одном варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5-9-членную гетероарильную группу. В другом варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5- или 6-членную гетероарильную группу. В одном варианте осуществления, циклоалкил представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил. В одном

варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_3 алкил. Неограничивающей типовой (гетероарил)(C_3-C_6 циклоалкил)алкильной группой является:

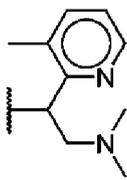


[00884] Термин «(арил)(алкоксикарбонил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной арильной группой и одной алкоксикарбонильной группой. В одном варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенную фенильную группу или необязательно замещенную нафтильную группу. В другом варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенную фенильную группу. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. неограничивающей типовой (арил)(алкоксикарбонил)алкильной группой является:

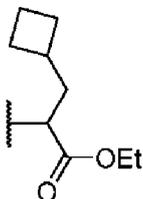


[00885] Термин «алкоксикарбонил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к карбонильной группе, т.е. $-C(=O)-$, замещенной C_1-C_6 алкоксигруппой. В одном варианте осуществления, алкоксигруппа представляет собой C_1-C_4 алкокси. В другом варианте осуществления, алкоксигруппа представляет собой C_1-C_3 алкокси. Неограничивающие типовые алкоксикарбонильные группы включают $-CO_2Me$ и $-CO_2Et$.

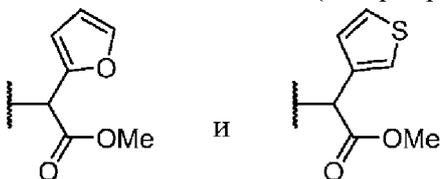
[00886] Термин «(гетероарил)(амино)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной гетероарильной группой и одной аминогруппой. В одном варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5-9-членную гетероарильную группу. В другом варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5- или 6-членную гетероарильную группу. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1-C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающей типовой (гетероарил)(амино)алкильной группой является:



[00887] Термин «(циклоалкил)(алкоксикарбонил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной циклоалкильной группой и одной алкоксикарбонильной группой. В одном варианте осуществления, циклоалкил представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающей типовой (циклоалкил)(алкоксикарбонил)алкильной группой является:

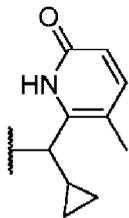


[00888] Термин «(гетероарил)(алкоксикарбонил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной гетероарильной группой и одной алкоксикарбонильной группой. В одном варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5-9-членную гетероарильную группу. В другом варианте осуществления, гетероарил представляет собой необязательно замещенную 5- или 6-членную гетероарильную группу. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающие типовые (гетероарил)(алкоксикарбонил)алкильные группы включают:

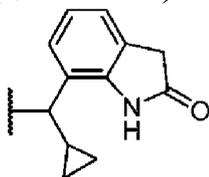


[00889] Термин «(гетероцикло)(циклоалкил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной гетероциклогруппой и одной необязательно замещенной циклоалкильной группой. В одном варианте осуществления, гетероцикло представляет собой необязательно замещенный 5-8-членный гетероцикл. В другом варианте осуществления, гетероцикло представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероцикл. В одном варианте осуществления, циклоалкил представляет

собой необязательно замещенный C₃-C₆ циклоалкил. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₆ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁ или C₂ алкил. Неограничивающей типовой (гетероцикло)(циклоалкил)алкильной группой является:



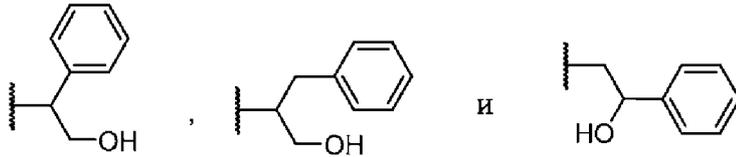
[00890] Термин «(арил)(циклоалкил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной арильной группой и одной необязательно замещенной циклоалкильной группой. В одном варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенную фенильную группу или необязательно замещенную нафтильную группу. В другом варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенную фенильную группу. В одном варианте осуществления, циклоалкил представляет собой необязательно замещенный C₃-C₆ циклоалкил. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₆ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁ или C₂ алкил. Неограничивающей типовой (арил)(циклоалкил)алкильной группой является:



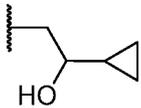
[00891] Термины «аралкил» или «(арил)алкил», используемые в настоящем документе сами по себе или как часть другой группы, относятся к алкилу, замещенному одной, двумя или тремя необязательно замещенными арильными группами. В одном варианте осуществления, алкил замещен одной необязательно замещенной арильной группой. В другом варианте осуществления, алкил замещен двумя необязательно замещенными арилом. группы. В одном варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенный фенил или необязательно замещенный нафтил. В другом варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₆ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁ или C₂ алкил. Неограничивающие типовые (арил)алкильные группы включают бензил, фенетил, CHPh₂ и -CH(4-F-Ph)₂.

[00892] Термин «(арил)(гидрокси)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной

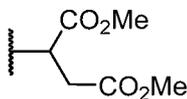
необязательно замещенной арильной группой и одной гидроксильной группой. В одном варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенную фенильную группу или необязательно замещенную нафтильную группу. В другом варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенную фенильную группу. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающие типовые (арил)(гидрокси)алкильные группы включают:



[00893] Термин «(циклоалкил)(гидрокси)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной необязательно замещенной циклоалкильной группой и одной гидроксильной группой. В одном варианте осуществления, циклоалкильная группа представляет собой необязательно замещенную C_3 - C_6 циклоалкильную группу. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_6 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающей типовой (циклоалкил)(гидрокси)алкильной группой является:

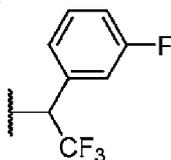


[00894] Термин «(алкоксикарбонил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной или двумя алкоксикарбонильными группами. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающей типовой (алкоксикарбонил)алкильной группой является:

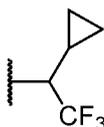


[00895] Термин «(арил)(галогеналкил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной необязательно замещенной арильной группой и одной галогеналкильной группой. В одном варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенную группу или необязательно замещенный нафтил. В другом варианте осуществления, арил представляет собой необязательно замещенный фенил. В одном варианте осуществления, галогеналкил представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил. В одном варианте осуществления,

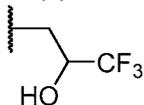
алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающей типовой (арил)(галогеналкил)алкильной группой является:



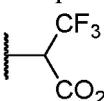
[00896] Термин «(циклоалкил)(галогеналкил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной необязательно замещенной циклоалкильной группой и одной галогеналкильной группой. В одном варианте осуществления, циклоалкил представляет собой необязательно замещенный C_3 - C_6 циклоалкил. В одном варианте осуществления, галогеналкил представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающей типовой (циклоалкил)(галогеналкил)алкильной группой является:



[00897] Термин «(гидрокси)(галогеналкил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной гидроксигруппой и одной галогеналкильной группой. В одном варианте осуществления, галогеналкил представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающей типовой (гидрокси)(галогеналкил)алкильной группой является:



[00898] Термин «(алкоксикарбонил)(галогеналкил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной алкоксикарбонильной группой и одной галогеналкильной группой. В одном варианте осуществления, галогеналкил представляет собой C_1 - C_4 галогеналкил. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 - C_4 алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C_1 или C_2 алкил. Неограничивающей типовой (алкоксикарбонил)(галогеналкил)алкильной группой является:

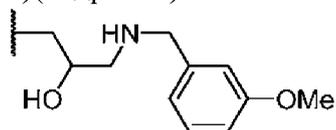


[00899] Термин «(карбоксамидо)алкил», используемый в настоящем документе сам

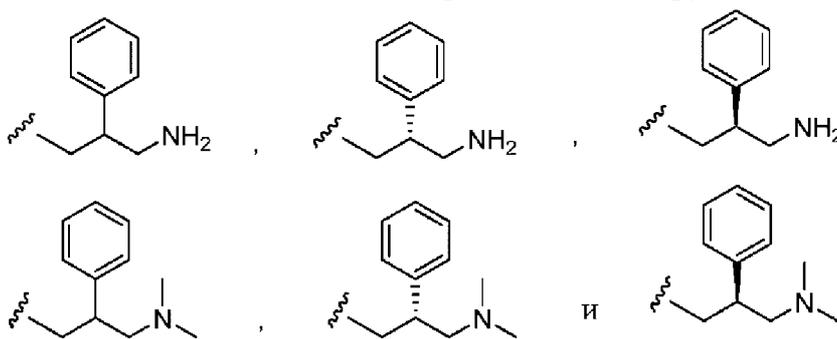
по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному карбоксамидогруппой. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁ или C₂ алкил. Неограничивающие типовые (карбоксамидо)алкильные группы включают -CH₂C(=O)NH₂, -C(H)(CH₃)C(=O)NH₂, -CH₂C(=O)N(H)CH₃ и -CH₂C(=O)N(CH₃)₂.

[00900] Термин «(карбокси)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному -C(=O)OH. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁ или C₂ алкил. Неограничивающей типовой (карбокси)алкильной группой является -CH₂CO₂H.

[00901] Термин «(амино)(гидрокси)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной гидроксигруппой и одной аминогруппой. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. Неограничивающей типовой «(амино)(гидрокси)алкильной группой является:



[00902] Термин «(амино)(арил)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкильной группе, замещенной одной аминогруппой и одной необязательно замещенной арильной группой. В одном варианте осуществления, аминогруппа представляет собой -NH₂, алкиламино или диалкиламино. В одном варианте осуществления, арильная группа представляет собой необязательно замещенный фенил. В одном варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₆ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. Неограничивающие типовые (амино)(арил)алкильные групп включают:



[00903] Термин «амино», используемый сам по себе или как часть другой группы, относится к радикалу формулы -NR^{55a}R^{55b}, где R^{55a} и R^{55b} независимо представляют собой водород, необязательно замещенный алкил, галогеналкил, (гидрокси)алкил, (алкокси)алкил, (амино)алкил, гетероалкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный гетероцикло, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, (арил)алкил, (циклоалкил)алкил, (гетероцикло)алкил или

(гетероарил)алкил.

[00904] В одном варианте осуществления, амина представляет собой -NH_2 .

[00905] В другом варианте осуществления, амина представляет собой «алкиламино», т.е. аминогруппу, в которой R^{55a} представляет собой C_{1-6} алкил и R^{55b} представляет собой водород. В одном варианте осуществления, R^{55a} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил. Неограничивающие типовые алкиламиногруппы включают -N(H)CH_3 и $\text{-N(H)CH}_2\text{CH}_3$.

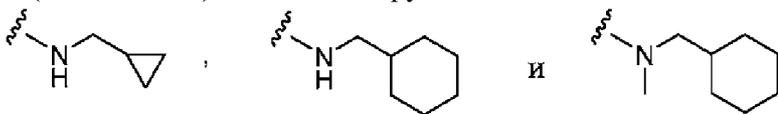
[00906] В другом варианте осуществления, амина представляет собой «диалкиламино», т.е. аминогруппу, в которой R^{55a} и R^{55b} каждый независимо представляют собой C_{1-6} алкил. В одном варианте осуществления, каждый из R^{55a} и R^{55b} независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил. Неограничивающие типовые диалкиламиногруппы включают $\text{-N(CH}_3)_2$ и $\text{-N(CH}_3)\text{CH}_2\text{CH(CH}_3)_2$.

[00907] В другом варианте осуществления, амина представляет собой «гидроксиалкиламино», т.е. аминогруппу, где R^{55a} представляет собой (гидроксил)алкил и R^{55b} представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил.

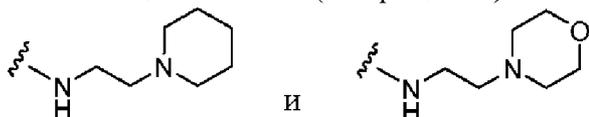
[00908] В другом варианте осуществления, амина представляет собой «циклоалкиламино», т.е. аминогруппу, где R^{55a} представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, и R^{55b} представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил.

[00909] В другом варианте осуществления, амина представляет собой «аралкиламино», т.е. аминогруппу, в которой R^{55a} представляет собой аралкил и R^{55b} представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил. Неограничивающие типовые аралкиламиногруппы включают $\text{-N(H)CH}_2\text{Ph}$, -N(H)CHPh_2 и $\text{-N(CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$.

[00910] В другом варианте осуществления, амина представляет собой «(циклоалкил)алкиламино», т.е. аминогруппу, в которой R^{55a} представляет собой (циклоалкил)алкил и R^{55b} представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил. Неограничивающие типовые (циклоалкил)алкиламиногруппы включают:



[00911] В другом варианте осуществления, амина представляет собой «(гетероцикло)алкиламино», т.е. аминогруппу, в которой R^{55a} представляет собой (гетероцикло)алкил и R^{55b} представляет собой водород или $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил. Неограничивающие типовые (гетероцикло)алкиламиногруппы включают:



[00912] Термин «(амино)алкил», используемый в настоящем документе сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, замещенному одной аминогруппой. В одном варианте осуществления, аминогруппа представляет собой -NH_2 . В одном варианте осуществления, аминогруппа представляет собой алкиламино. В другом варианте

осуществления, аминогруппа представляет собой диалкиламино. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₆ алкил. В другом варианте осуществления, алкил представляет собой C₁-C₄ алкил. Неограничивающие типовые (амино)алкильные группы включают -CH₂NH₂, CH₂CH₂N(H)CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂N(H)циклопропил, -CH₂N(H)циклобутил и -CH₂N(H)циклогексил и -CH₂CH₂CH₂N(H)CH₂Ph и -CH₂CH₂CH₂N(H)CH₂(4-CF₃-Ph).

[00913] Настоящее изобретение охватывает любое из соединений по описанию, меченных изотопами (т.е. меченных радиоактивным изотопом) путем замены одного или нескольких атомов атомом, имеющим другую атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как ²H (или дейтерий (D)), ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F и ³⁶Cl, соответственно, например, ³H, ¹¹C и ¹⁴C. В одном варианте осуществления, предложена композиция, в которой по существу все атомы в положении внутри соединения по описанию заменены атомом, имеющим другую атомную массу или массовое число. В другом варианте осуществления, предложена композиция, в которой часть атомов в положении в соединении по описанию заменена, т.е. соединение по описанию обогащено в положении атомом, имеющим другую атомную массу или массовое число. Меченые изотопами соединения по описанию могут быть получены способами, известными в данной области техники.

[00914] Соединения по описанию могут содержать один или несколько асимметричных центров и, таким образом, могут образовывать энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы. Настоящее изобретение охватывает использование всех таких возможных форм, а также их рацемических и разделенных форм и их смесей. С учетом настоящего описания, отдельные энантиомеры могут быть разделены способами, известными в данной области техники. Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и, если не указано иное, подразумевается, что они включают как E, так и Z геометрические изомеры. Все таутомеры также включены в настоящее описание.

[00915] Используемый в настоящем документе термин «стереоизомеры» представляет собой общий термин для всех изомеров отдельных молекул, которые отличаются только ориентацией их атомов в пространстве. Он включает энантиомеры и изомеры соединений с более чем одним хиральным центром, не являющихся зеркальным отображением друг друга (диастереомеры).

[00916] Термин «хиральный центр» или «асимметричный атом углерода» относится к атому углерода, к которому присоединены четыре разные группы.

[00917] Термины «энантиомер» и «энантиомерный» относятся к молекуле, которая не может быть наложена на свое зеркальное изображение и, следовательно, является оптически активной, где энантиомер вращает плоскость поляризованного света в одном

направлении, и его соединение в зеркальном изображении вращает плоскость поляризованного света в противоположном направлении.

[00918] Термин «рацемический» относится к смеси равных частей энантиомеров, которая является оптически неактивной. В одном варианте осуществления, соединения по описанию являются рацемическими.

[00919] Термин «абсолютная конфигурация» относится к пространственному расположению атомов хирального молекулярного образования (или группы) и его стереохимическому описанию, например, R или S.

[00920] Стереохимические термины и условные обозначения, использованные в описании, должны соответствовать терминам, описанным в *Pure & Appl. Chem* 68:2193 (1996), если не указано иное.

[00921] Термин «энантиомерный избыток» или «эи» относится к показателю того, какое количество одного энантиомера присутствует по сравнению с другим. Для смеси энантиомеров *R* и *S*, доля энантиомерного избытка определяется как $|R - S| * 100$, где *R* и *S* представляют собой соответствующие мольные или массовые доли энантиомеров в смеси, так что $R + S = 1$. Обладая знаниями относительно оптического вращения хирального вещества, доля энантиомерного избытка определяется как $([\alpha]_{\text{obs}}/[\alpha]_{\text{max}}) * 100$, где $[\alpha]_{\text{obs}}$ представляет оптическое вращение смеси энантиомеров, и $[\alpha]_{\text{max}}$ представляет оптическое вращение чистого энантиомера. Определение энантиомерного избытка возможно с использованием разных аналитических методов, включая ЯМР спектроскопию, хиральную колоночную хроматографию или оптическую поляризацию.

[00922] В одном варианте осуществления, соединения по описанию, имеющие один или несколько хиральных центров, являются энантиомерно обогащенными, например, их эи составляет примерно 5% или более. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 10%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 20%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 30%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 40%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 50%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 60%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 70%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 80%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 85%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 90%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 91%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 92%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 93%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 94%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 95%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 96%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 97%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 98%. В другом варианте осуществления, эи составляет примерно 99%.

[00923] Термины «а» и «ап» относятся к одному или нескольким.

[00924] Термин «примерно», используемый в настоящем документе, включает

указанное число $\pm 10\%$. Таким образом, «примерно 10» означает от 9 до 11.

[00925] Термины «лечить», «лечение», «лечение» и подобные, используемые в настоящем документе, относятся к устранению, уменьшению или облегчению заболевания или состояния и/или связанных с ним симптомов. Хотя это и не исключено, лечение заболевания или состояния не требует полного устранения заболевания, состояния или связанных с ним симптомов. Используемые в настоящем документе термины «лечить», «лечение», «лечение» и подобные могут включать «профилактическое лечение», которое относится к уменьшению вероятности повторного развития заболевания или состояния или рецидива ранее контролируемого заболевания или состояния у субъекта, у которого нет повторного развития заболевания или состояния или рецидива заболевания или состояния, но имеется риск или он восприимчив к нему. Термин «лечить» и его синонимы предполагают введение терапевтически эффективного количества соединения по описанию индивидууму, нуждающемуся в таком лечении.

[00926] По смыслу описания, «лечение» также включает профилактику рецидивов или профилактику фазы, а также лечение острых или хронических признаков, симптомов и/или нарушений. Лечение может быть направлено симптоматически, например, на подавление симптомов. Оно может осуществляться в течение короткого периода времени, быть ориентировано на среднесрочную перспективу или может представлять собой долгосрочное лечение, например, в рамках поддерживающей терапии.

[00927] Термин «терапевтически эффективное количество» или «эффективная доза», используемый в настоящем документе, относится к количеству активного(ых) ингредиента(ов), которое является достаточным при введении способом по описанию, для эффективной доставки активного(ых) ингредиента(ов) для лечения представляющего интерес состояния или заболевания у человека, нуждающегося в этом. В случае рака или другого нарушения пролиферации, терапевтически эффективное количество агента может уменьшить (*m.e.* замедлить до некоторой степени и, предпочтительно, остановить) нежелательную клеточную пролиферацию; уменьшить количество раковых клеток; уменьшить размер опухоли; ингибировать (*m.e.* замедлить до некоторой степени и, предпочтительно, остановить) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; ингибировать (*m.e.* замедлить до некоторой степени и, предпочтительно, остановить) метастазирование опухоли; ингибировать, до некоторой степени, рост опухоли; модулировать метилирование белка в клетках-мишенях; и/или облегчить до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком. В той степени, в которой введенное соединение или композиция предотвращает рост и/или убивает существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксичным.

[00928] Термин «контейнер» означает любую емкость и укупорочное средство, подходящее для хранения, транспортировки, выдачи и/или обращения с фармацевтическим продуктом.

[00929] Термин «вкладыш» означает информацию, сопровождающую фармацевтический продукт, которая содержит описание способа применения продукта, а

также данные о безопасности и эффективности, необходимые для того, чтобы врач, фармацевт и пациент могли принять обоснованное решение относительно использования продукта. Вкладыш в упаковку обычно рассматривается как «этикетка» фармацевтического продукта.

[00930] Термин «заболевание», или «состояние», или «нарушение» обозначает нарушения и/или аномалии, которые, как правило, расцениваются как патологические состояния или функции и могут проявляться в виде особых признаков, симптомов и/или нарушений. Соединения по описанию ингибируют белок SETD2 и могут быть использованы при лечении заболеваний и состояний, таких как пролиферативные заболевания, где ингибирование белка SETD2 дает пользу. См., например, предварительную заявку США № 62/545353.

[00931] В некоторых вариантах осуществления, соединения по описанию можно использовать для лечения «нарушения, опосредованного белком SETD2». Нарушение, опосредованное белком SETD2, представляет собой любое патологическое состояние, где известно, что белок SETD2 играет роль. В некоторых вариантах осуществления, SETD2-опосредованное заболевание представляет собой пролиферативное заболевание.

[00932] В некоторых вариантах осуществления, ингибирование белка SETD2 представляет собой ингибирование активности одного или нескольких видов активности белка SETD2. В некоторых вариантах осуществления, активность белка SETD2 представляет собой способность белка SETD2 переносить метильную группу на белок-мишень, например, гистон. Следует понимать, что активность SETD2 может быть ингибирована *in vitro* или *in vivo*. Типовые уровни ингибирования активности SETD2 включают по меньшей мере 5% ингибирование, по меньшей мере 10% ингибирование, по меньшей мере 20% ингибирование, по меньшей мере 30% ингибирование, по меньшей мере 40% ингибирование, по меньшей мере 50% ингибирование, по меньшей мере 60% ингибирование по меньшей мере 70% ингибирование, по меньшей мере 80% ингибирование, по меньшей мере 90% ингибирование и ингибирование примерно до 100%.

[00933] Термин «биологический образец», используемый в настоящем документе, относится к любой ткани или жидкости субъекта, которая подходит для обнаружения хромосомных транслокаций. Примеры полезных биологических образцов включают, но не ограничены ими, биопсию тканей и/или клеток, например, солидную опухоль, лимфатическую железу, воспаленную ткань, ткань и/или клетки, вовлеченные в состояние или заболевание, кровь, плазму, серозную жидкость, спинномозговую жидкость, слюну, мочу, лимфу, спинномозговую жидкость и подобные. Другие подходящие биологические образцы известны специалистам в соответствующей области техники. Биологический образец можно проанализировать на наличие хромосомных транслокаций с использованием любого метода, известного в данной области. Такие методы включают, но не ограничены ими, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) или иммунофлуоресценцию цитоплазматической легкой цепи в комбинации с флуоресцентной гибридизацией *in situ*

(cIg-FISH). Биологический образец может быть получен с использованием методов, которые находятся в пределах компетенции практикующего врача. В одном варианте осуществления описания, биологический образец содержит клетки крови.

[00934] Фраза «в комбинации», используемая в связи с введением субъекту соединения по описанию и второго терапевтического агента, означает, что соединение по описанию и второй терапевтический агент можно вводить субъекту вместе, например, как часть одной фармацевтической композиции или состава, или отдельно, например, как часть двух или нескольких отдельных фармацевтических композиций или составов. Фраза «в комбинации», используемая в связи с введением субъекту соединения по описанию и второго терапевтического агента, таким образом, подразумевает введение соединения по описанию и второго терапевтического агента последовательным образом, где соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят субъекту в разное время, а также введение одновременно или по существу одновременно. Одновременное введение может быть осуществлено, например, путем введения субъекту одной капсулы, имеющей фиксированное соотношение каждого из соединения по описанию и второго терапевтического агента, или нескольких отдельных капсул для каждого из соединения по описанию и второго терапевтического агента. Последовательное или по существу одновременное введение соединения по описанию и второго терапевтического агента может быть осуществлено любым подходящим путем, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный путь, внутривенный путь, внутримышечный путь и прямую абсорбцию через ткани слизистой оболочки. Соединение по описанию и второй терапевтический агент можно вводить одним и тем же путем или разными путями. Например, второй терапевтический агент комбинации можно вводить внутривенной инъекцией, тогда как соединение по описанию в комбинации можно вводить перорально. Альтернативно, например, и соединение по описанию, и второй терапевтический агент можно вводить перорально или и соединение по описанию, и второй терапевтический агент можно вводить посредством внутривенной инъекции. Соединение по описанию и второй терапевтический агент также можно вводить попеременно. В одном варианте осуществления, соединение по описанию и второй терапевтический агент вводят субъекту отдельно, например, как часть двух или нескольких отдельных фармацевтических композиций или составов. Те же принципы применяются, когда соединение по описанию, второй терапевтический агент и третий терапевтический агент вводят субъекту в комбинации. Например, фраза «в комбинации», используемая в связи с введением субъекту соединения по описанию, второго терапевтического агента и третьего терапевтического агента, предназначена для охвата введения соединения по описанию, второго терапевтического агента и третьего терапевтического агента последовательным образом, где соединение по описанию, второй терапевтический агент и третий терапевтический агент вводят субъекту в разное время, а также вводят одновременно или по существу одновременно. В одном варианте осуществления, соединение по описанию, второй терапевтический агент и третий терапевтический агент вводят субъекту отдельно, например, как часть трех или нескольких

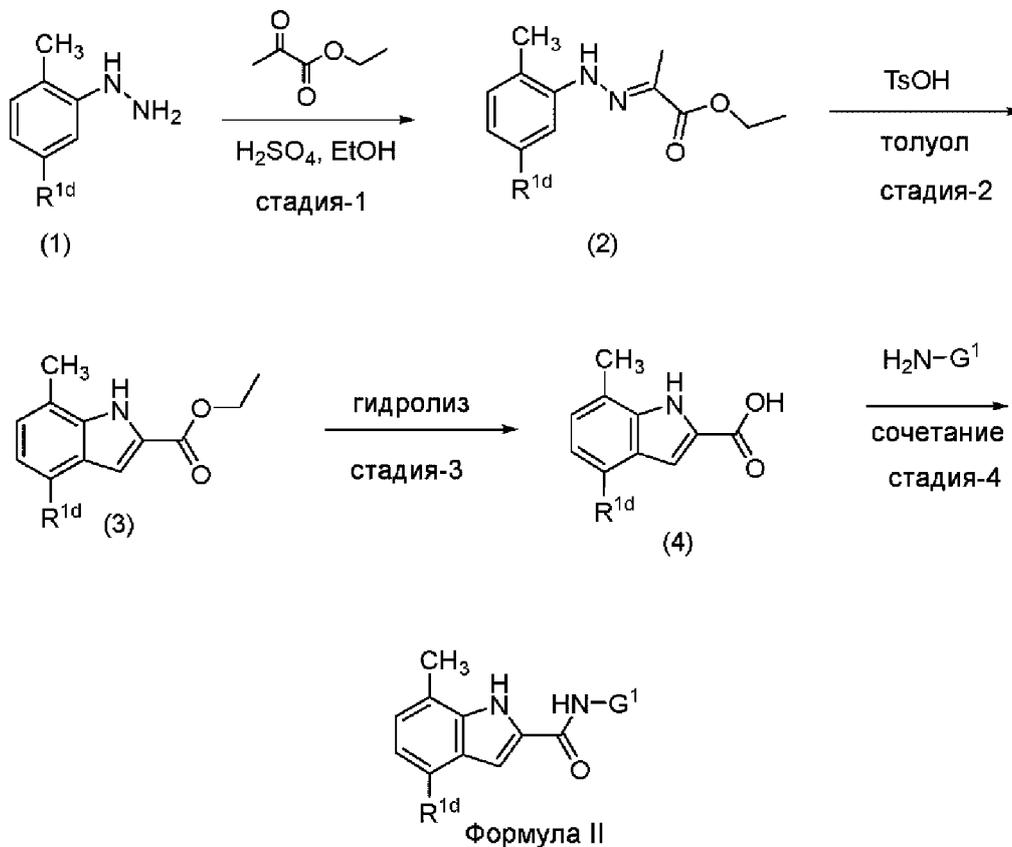
отдельных фармацевтических композиций или составов.

[00935] Общий синтез соединений

[00936] Соединения по описанию получают с использованием способов, описанных в WO 2020/037079, или с помощью иллюстративных способов, показанных на общих схемах ниже. В общих схемах R^{1d} , R^{2b} , R^{2d} , R^{2e} , A^1 , A^2 , R^{11a} , R^{14a} , R^{14b} , R^{19} , R^{20} , G , Z^4 и q являются такими, как определено в связи с формулами II, III, IV, V или VI, если не указано иное. В любой из общих схем в синтезе могут быть использованы подходящие защитные группы, например, когда Z представляет собой (амино)алкил или любую другую группу, которая может требовать защиты, или когда R^8 представляет собой амино, (амино)алкил или любую другую группу, которая может нуждаться в защите. (См. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", 4th Ed., J. Wiley & Sons, NY, 2007), если не указано иное.

[00937] На общей схеме 1, арилгидразин формулы (1) подвергают взаимодействию с этил-2-оксопропаноатом с получением соединения формулы (2). На стадии 2, соединение формулы (2) превращают в индол формулы (3) в кислых условиях. На стадии 3, соединение формулы (3) гидролизуют с получением индол-2-карбоновой кислоты формулы (4). На стадии 4, соединение формулы (4) подвергают взаимодействию с G^1NH_2 в стандартных условиях сочетания с получением соединения формулы II.

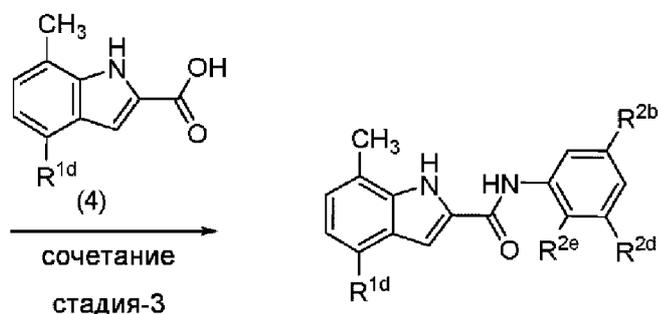
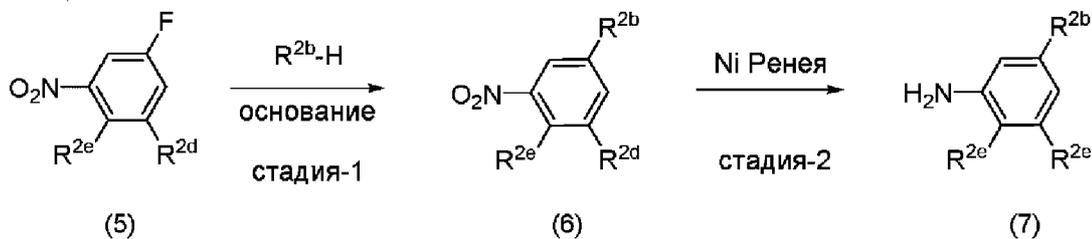
Общая схема 1



[00938] На общей схеме 2, соединение формулы (5) подвергают взаимодействию с $R^{2b}-H$, где R^{2b} представляет собой гетероцикл, например, $R^{2b}-H$ представляет собой пиперидин, или амин, например, $R^{2b}-H$ представляет собой диметиламин, с получением

соединения формулы (6). Нитрогруппу соединения формулы (6) восстанавливают с получением соединения формулы (7). На стадии 3, соединение формулы (7) подвергают взаимодействию с соединением формулы (4), см. общую схему 1, в стандартных условиях сочетания с получением соединения формулы III, где A^1 и A^2 представляют собой CH и R^{2b} представляет собой необязательно замещенную гетероцикло- или аминогруппу.

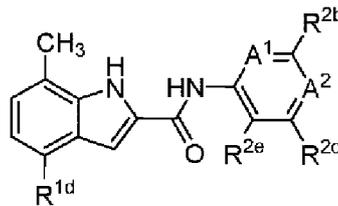
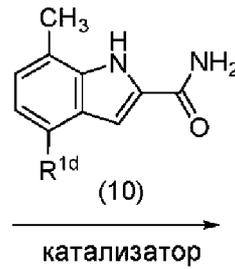
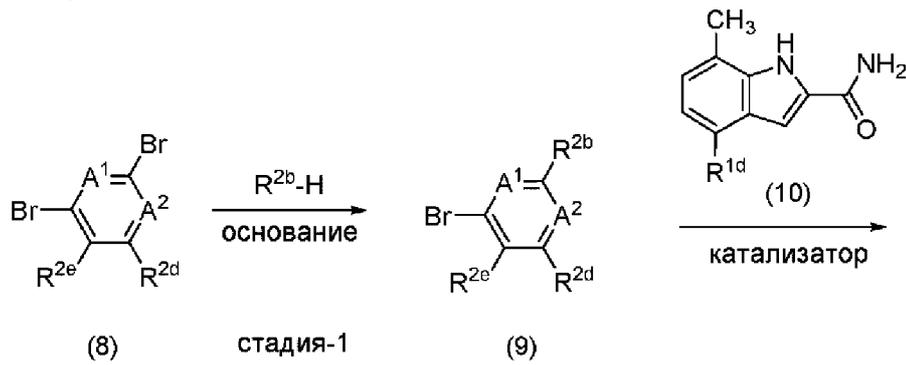
Общая схема 2



(где A^1 и A^2 являются CH ; и R^{2b} является необязательно замещенным гетероцикло или амино)

[00939] На общей схеме 3, соединение формулы (8) подвергают взаимодействию с $R^{2b}-H$, где R^{2b} представляет собой гетероцикл, например, $R^{2b}-H$ представляет собой пиперидин, или амин, например, $R^{2b}-H$ представляет собой диметиламин, с получением соединения формулы (9). На стадии 2, соединение формулы (9) подвергают взаимодействию с соединением формулы (10) с получением соединения формулы III, где A^1 и/или A^2 представляют собой N , и R^{2b} представляет собой необязательно замещенную гетероцикло- или аминогруппу.

Общая схема 3

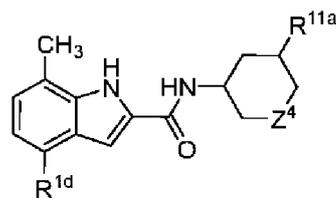
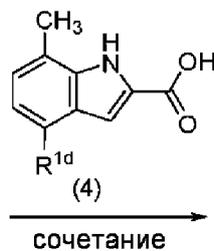
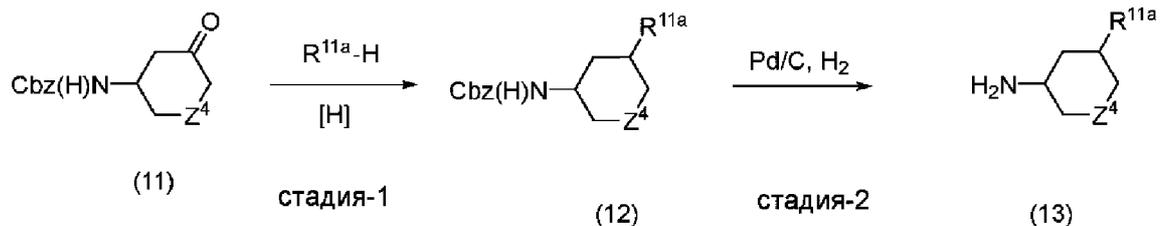


Формула III

(где A¹ и/или A² являются N; и R^{2b} представляет собой необязательно замещенный гетероцикло или амино)

[00940] На общей схеме 4, соединение формулы (11) подвергают взаимодействию с R^{11a}-H, где R^{11a} представляет собой гетероцикл, например, R^{11a}-H представляет собой пиперидин, с получением соединения формулы (12). На стадии 2, группу Cbz удаляют с получением соединения формулы (13). Соединение формулы (13) сочетают с соединением формулы (4) с образованием соединения формулы IV, где R^{11a} представляет собой необязательно замещенный гетероцикло, и Z⁵ представляет собой -CH₂-.

Общая схема 4



Формула IV

(где R^{11a} является необязательно замещенным гетероцикло; и Z⁵ является CH₂)

Формула IV-A
Формула IV-B
Формула IV-C
Формула IV-D

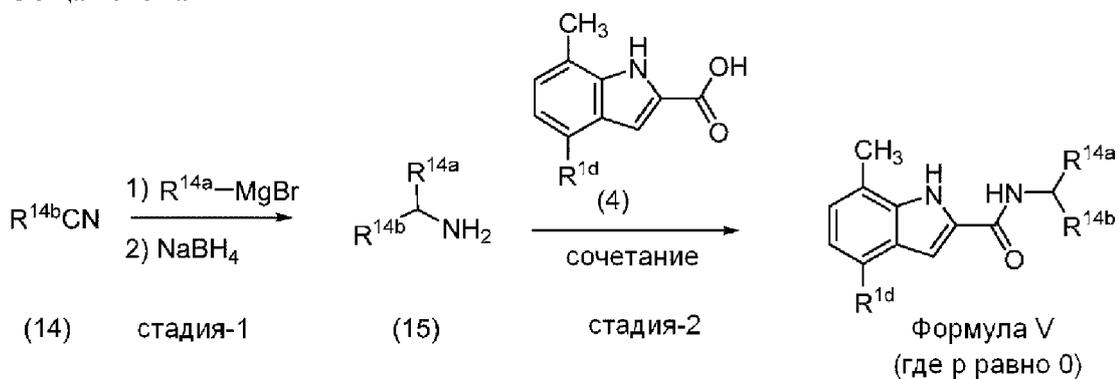
хиральное разделение
----->

стадия-4

[00941] На стадии 1 общей схемы 5, нитрил формулы (14) подвергают

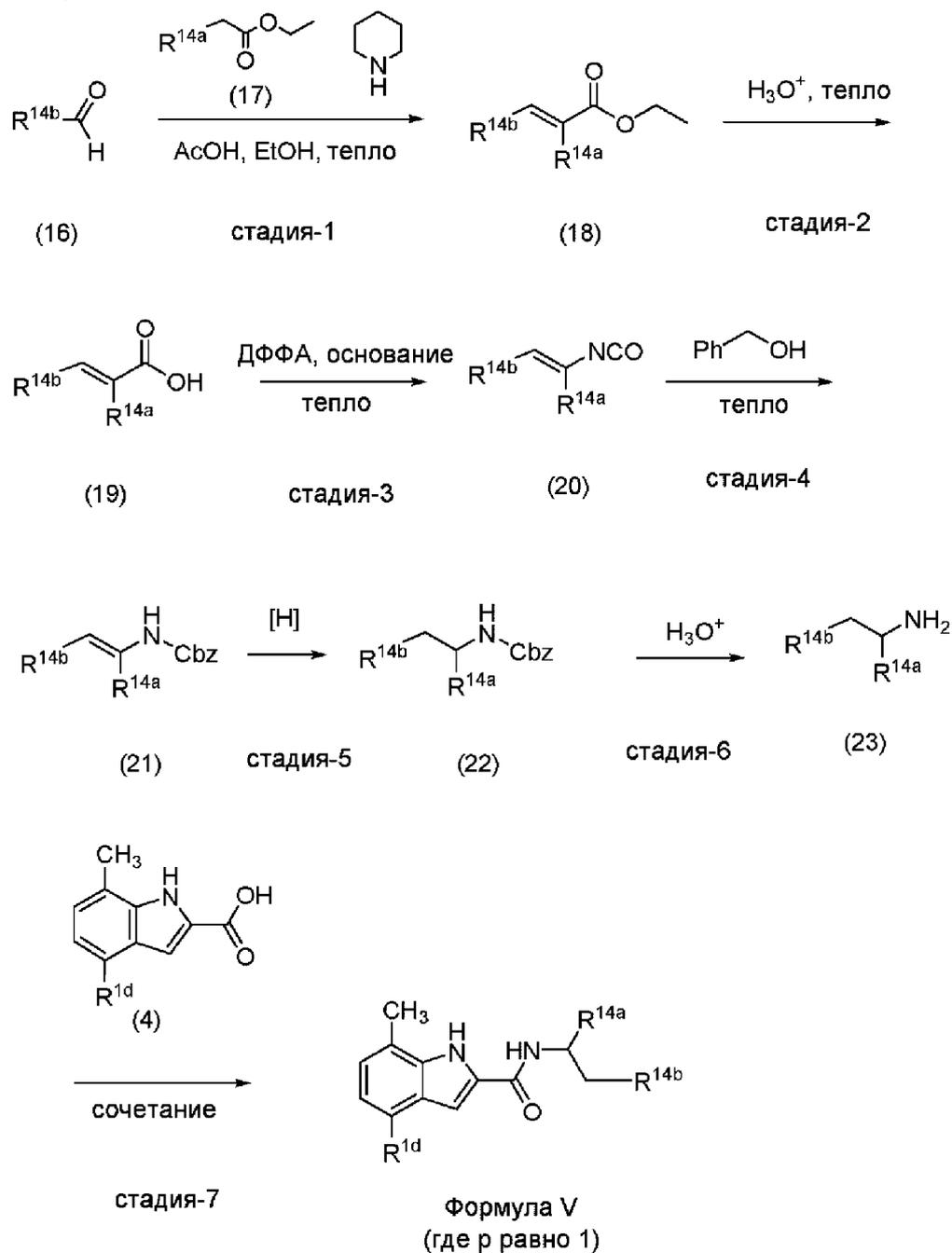
взаимодействию с реактивом Гриньяра ($R^{14a}\text{-MgBr}$) и полученный продукт восстанавливают с получением соединения формулы (15). Соединение формулы (15) сочетают с соединением формулы (4) с образованием соединения формулы V, где p равно 0.

Общая схема 5



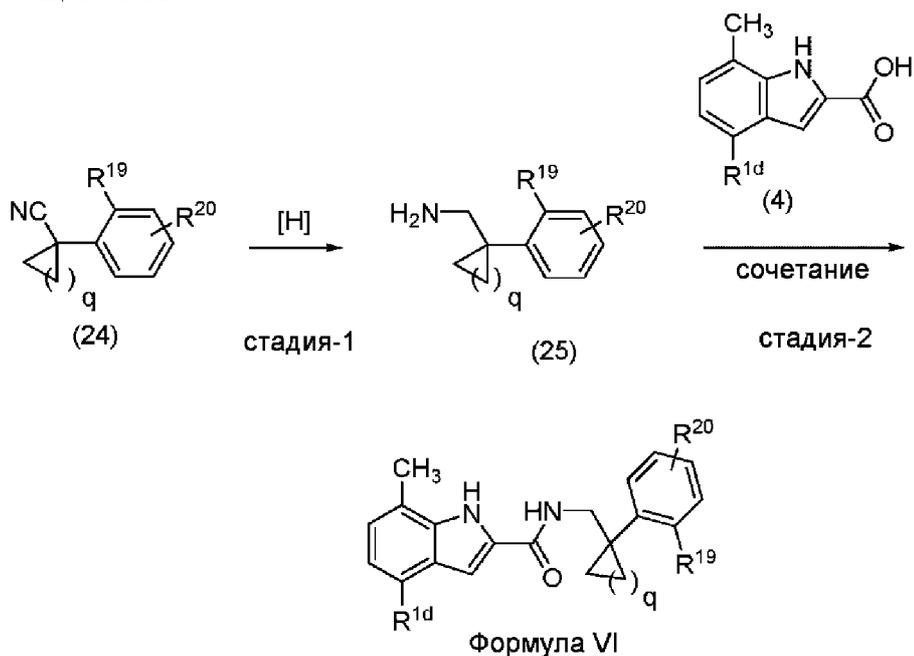
[00942] На общей схеме 6, альдегид формулы (16) подвергается взаимодействию со сложным эфиром формулы (17) с образованием соединения формулы (18). На стадии 2, соединение формулы (18) гидролизуют с получением соединения формулы (19). На стадии 3, соединение формулы (19) превращают в изоцианат формулы (20). Соединение формулы (20) подвергают реакции с бензиловым спиртом с получением соединения формулы (21). Гидрирование соединения формулы (21) и удаление групп Cbz дает амин формулы (23). Сочетание соединения формулы (23) с соединением формулы (4) дает соединение формулы V, где p равно 1.

Общая схема 6



[00943] На общей схеме 7, нитрил формулы (24) восстанавливают с получением амина формулы (25). Соединение формулы (25) связывают с соединением формулы (4) с образованием соединения формулы VI.

Общая схема 7

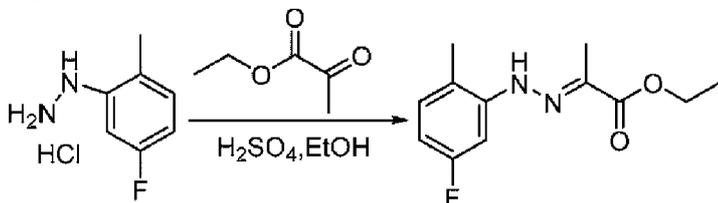


ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1

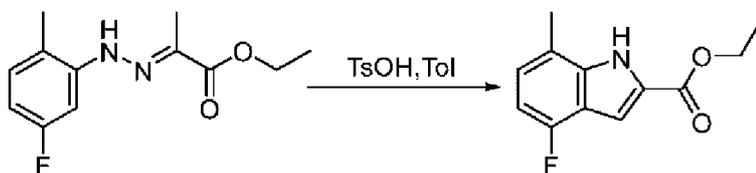
Синтез N-((1R,3S)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид (соединение № 15)

[00944] Стадия 1. Синтез этил(2E)-2-[2-(5-фтор-2-метилфенил)гидразин-1-илиден]пропаноата.



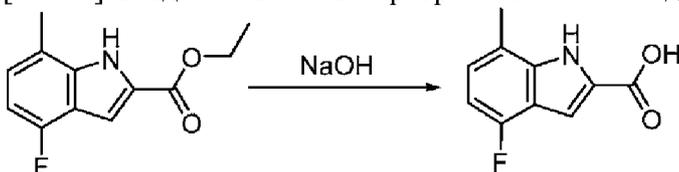
[00945] В 1000 мл круглодонную колбу помещают раствор гидрохлорида (5-фтор-2-метилфенил)гидразина (100 г, 572,73 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (400 мл), этил-2-оксопропаноат (66 г, 1,20 экв), серную кислоту (10 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Ход реакции контролируют с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Твердые вещества собирают фильтрованием. В результате получают 120 г (выход=88%) этил(2E)-2-[2-(5-фтор-2-метилфенил)гидразин-1-илиден]пропаноата в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ А: ИЭР): ВУ=1,399 мин, $m/z=239,0 [M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,96 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,15 (м, 2H), 6,62 (м, 1H), 4,25 (кв, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,12 (д, $J=9,3$ Гц, 6H), 1,29 (т, $J=7,1$ Гц, 3H) ч/млн.

[00946] Стадия 2. Синтез этил-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксилата



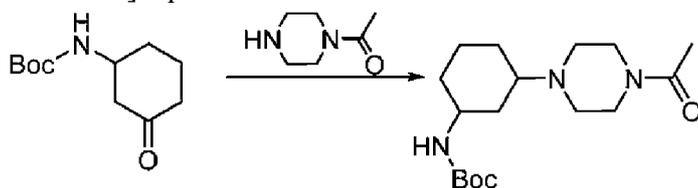
[00947] В 1000 мл круглодонную колбу помещают раствор этил(2Е)-2-[2-(5-фтор-2-метилфенил)гидразин-1-илиден]пропаноата (40 г, 167,89 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (400 мл), 4-метилбензол-1-сульфовую кислоту (50 г, 290,36 ммоль, 1,70 экв.). Полученный раствор перемешивают в течение 18 ч при 100°C. Ход реакции контролируют с помощью ЖХМС. Полученный раствор концентрируют под вакуумом, остаток растворяют в 100 мл этилацетата. Полученную смесь промывают 3 раза по 200 мл насыщенного водного раствора NaHCO₃. Остаток наносят на колонку с силикагелем, используя смесь этилацетат/петролейный эфир (1:5). Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Твердое тело очищают перекристаллизацией из этанола. В результате получают 9,0 г (выход=24%) этил-4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества. ЖХМС (Способ А, ИЭР): ВУ=1,354 мин: $m/z=222,0$ [M+H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 12,07 (с, 1Н), 7,17 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н), 7,00 (м, 1Н), 6,77 (м, 7,8 Гц, 1Н), 4,36 (кв, $J=7,1$ Гц, 2Н), 2,49 (д, $J=1,0$ Гц, 3Н), 1,35 (т, $J=7,1$ Гц, 3Н) ч/млн.

[00948] Стадия 3. Синтез 4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



[00949] В 500 мл круглодонную колбу помещают раствор этил 4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (9,1 г, 41,13 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (150 мл), гидроксида натрия (8 г, 200,00 ммоль, 5,00 экв), воду (50 мл), метанол (2 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 6 ч при 25°C. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Остаток разбавляют водой 50 мл, затем доводят pH до 5 хлористым водородом (3,0 моль/л). Полученный раствор экстрагируют 3x50 мл этилацетата. Твердое вещество собирают фильтрованием. В результате получают 8,0 (выход=81%) г 4-фтор-7-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (Способ С, ИЭР): ВУ=0,989 мин, $m/z=192,0$ [MH]⁺. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,10 (с, 1Н), 11,94 (с, 1Н), 7,09 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н), 6,96 (м, 1Н), 6,73 (м, 1Н), 2,46 (д, $J=1,1$ Гц, 3Н) ч/млн.

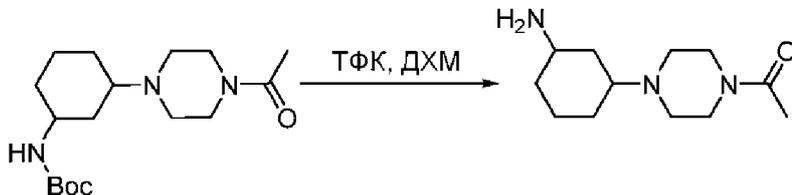
[00950] Стадия 4. Синтез трет-бутил-N-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил]карбамата



[00951] В 100 мл круглодонную колбу помещают трет-бутил-N-(3-оксоциклогексил)карбамат (800 мг, 3,75 ммоль, 1,00 экв.), 1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он (800 мг, 6,24 ммоль, 1,66 экв.), метанол (10 мл), Pd/C (0,2 г), и в указанную выше смесь вводят водород. Полученный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Ход реакции контролируют с помощью ЖХМС. Твердые вещества отфильтровывают. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. Сырой продукт (900 мг) очищают с помощью Флэш-

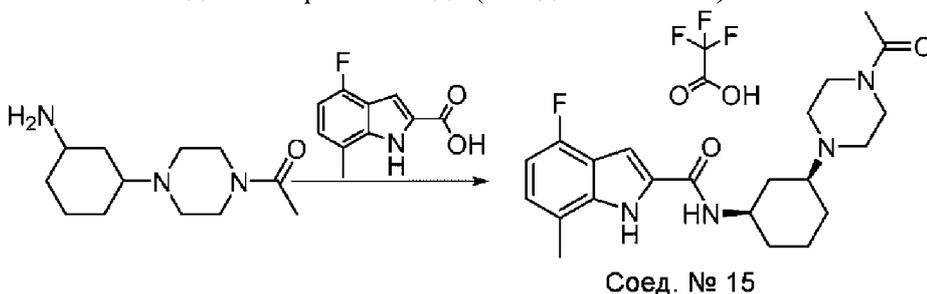
преп-ВЭЖХ в следующих условиях: колонка: С18 силикагель; подвижная фаза; детектор, УФ 254/220 нм. В результате получают 700 мг (выход=57%) трет-бутил-N-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил]карбамата в виде бесцветного масла. ЖХМС (Способ А, ИЭР): ВУ=1,361 мин, $m/z=325,9$ $[M+H]^+$.

[00952] Стадия 5. Синтез 1-[4-(3-аминоциклогексил)пиперазин-1-ил]этан-1-она



[00953] В 100 мл круглодонную колбу помещают трет-бутил-N-[3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил]карбамат (700 мг, 2,15 ммоль, 1,00 экв.), дихлорметан (3 мл), трифторуксусную кислоту (2 мл) добавляют по каплям. Полученный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Ход реакции контролируют с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрируют под вакуумом. В результате получают 700 мг 1-[4-(3-аминоциклогексил)пиперазин-1-ил]этан-1-она в виде коричневого масла. ЖХМС (Способ А, ЭР): ВУ=0,647 мин, $m/z=225,95$ $[M+H]^+$.

[00954] Стадия 6. Синтез N-[(1R,3S)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил]-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид (в виде соли ТФК)



[00955] В 100 мл круглодонную колбу помещают 4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (100 мг, 0,52 ммоль, 1,00 экв.), 1-[4-(3-аминоциклогексил)пиперазин-1-ил]этан-1-он (110 мг, 0,49 ммоль, 0,94 экв), N,N-диметилформаид (4 мл), ДИЭА (200 мг, 1,55 ммоль, 2,99 экв), ГАТУ (260 мг, 0,68 ммоль, 1,32 экв) добавляют партиями. Полученный раствор перемешивают в течение 2 часов при 25°C. Ход реакции контролируют с помощью ЖХМС, реакционный раствор гасят 10 мл воды. Полученный раствор экстрагируют 3x15 мл этилацетата, органические слои объединяют и концентрируют в вакууме. Остаток наносят на колонку с силикагелем с этилацетатом/петролевым эфиром (1:1). Сырой продукт очищают с помощью хиральной преп-ВЭЖХ в следующих условиях: колонка (R,R)-WHELK-014,6*50 мм, 3,5 мкм: 1-78220-30056749; подвижная фаза: гексан (0,1% ДЭА):EtOH=85:15; детектор, УФ 254 нм/220 нм. Полученный таким образом продукт дополнительно очищают преп-ВЭЖХ при следующих условиях: колонка XBridge Prep Phenyl OBD Column, 5 мкм, 19x150 мм; подвижная фаза, вода с 10 ммоль ТФК и MeCN (20,0% MeCN до 30,0% за 10 мин, до 95,0% за 1 мин, удержание 95,0% за 1 мин, до 20,0% за 2 мин); детектор, УФ 254/220 нм. В результате

получают 30,5 мг (выход=11%) N-[(1R,3S)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил-1]-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид, соль трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХМС (Способ В, ЭР): ВУ=1,138 мин, m/z=401,0 [М-ТФК]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,18 (с, 1H), 6,94-6,92 (м, 1H), 6,64-6,62 (м, 1H), 4,03-3,88 (м, 1H), 3,57-3,55 (м, 4H), 2,65 (т, J=16,4 Гц, 5H), 2,48 (т, J=1,0 Гц, 3H), 2,23 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,93 (д, J=12,2 Гц, 3H), 1,53-1,18 (м, 4H) ч/млн.

ПРИМЕР 2

Комбинированные исследования

[00956] Культуры клеточных линий мантийноклеточной лимфомы (MCL) и диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) с лог-линейной скоростью роста обрабатывают комбинациями соединения № 15 и партнеров по комбинации по модели совместного лечения. Готовые к анализу планшеты готовят путем распределения соединений с помощью нанолитрового дозатора HP-D300 (Tecan, Mannedorf, Switzerland) на 384-луночные белые непрозрачные планшеты (CulturPlate-384, белые непрозрачные 384-луночные микропланшеты, стерильные и обработанные для тканевых культур) с получением 2-кратного или 3-кратного серийного разведения в диапазоне концентраций, заключенном в скобки для IC₅₀ соединения №15 и партнера по комбинации. Концентрации матрицируют в 8×9 чип (8 концентраций соединения № 15 и 9 концентраций его партнера по комбинации). Каждую комбинацию тестируют в четырех лунках. Конечная концентрация ДМСО (носитель) в анализе составляет 0,1% об./об. Пятьдесят микролитров суспензии клеточных линий непосредственно распределяют по готовым к анализу планшетам с помощью автоматического многоканального дозатора на 384-луночные готовые к анализу планшеты. Планшеты для анализа инкубируют в течение семи дней, если не указано иное, во влажной атмосфере с 5% CO₂ при 37°C. Количественную оценку влияния отдельных агентов или комбинаций на жизнеспособность клеток проводят путем измерения клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI). Люминесценцию обнаруживают с помощью микропланшетного ридера SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Графики концентрационных кривых создают в GraphPad Prism версии 7.0 для Windows, GraphPad Software (La Jolla, California), и кривые соответствуют четырехпараметрической логистической модели с переменным наклоном. Долю ингибирования рассчитывают для каждой обрабатываемой концентрации. Количественную оценку синергии проводят с использованием модели Loewe Additivity и путем расчета Loewe Volume (V_{Loewe}) с помощью программного обеспечения CHALICE (Horizon Discovery, Cambridge, UK) (Lehar 2007) (V_{Loewe} > 1: синергия, от 1 до -1: аддитивность, и < -1: антагонист; если ни один из агентов или комбинация не достигли 50-процентного ингибирования пролиферации, это считается «отсутствующим эффектом». См. Loewe, *Arzneimittelforschung* 3(6):285-290 (1953) и Lehar *et al.*, *Mol Syst Biol* 3:80 (2007). Клеточные линии, использованные в этих исследованиях, приобретают у коммерческих поставщиков. Например, клеточные линии NCI-H929, MM1.S, MINO, REC1, MAVER1,

Z138, JEKO1, JVM2 и RPMI-8226 приобретают в Американской коллекции типовых культур (ATCC, Manassas VA); KMS-11, KMS34 и KMS-28-ВМ приобретают в Японской коллекции исследовательских биоресурсов (JCRB, Osaka, Japan); и L-363 и GRANTA519 приобретают в Немецкой коллекции микроорганизмов и клеточных культур Института Лейбница DSMZ.

[00957] Результаты этих комбинаций суммированы в Таблице А (клеточные линии мантийноклеточной лимфомы) и Таблицах В-Е (клеточные линии диффузной В-крупноклеточной лимфомы).

ПРИМЕР 3

[00958] Культуры клеточных линий диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL) тестируют с соединением № 15 и партнерами по комбинации по модели до лечения. Клеточные линии с лог-линейной скоростью роста сначала высевают в колбы и предварительно обрабатывают 5 концентрациями соединения 15 или ДМСО в течение 7 дней. На 7 день, готовые к анализу планшеты готовят путем распределения соединений с помощью нанолитрового дозатора HP-D300 (Tecan, Mannedorf, Switzerland) на 384-луночные белые непрозрачные планшеты (CulturPlate-384, белые непрозрачные 384-луночные микропланшеты, стерильные и обработанные для тканевых культур) с получением 2-кратного или 3-кратного серийного разведения в диапазоне концентраций, заключенном в скобки для IC_{50} соединения №15 и партнера по комбинации. Концентрации матрицируют в 5×9 чип (5 концентраций соединения № 15 и 9 концентраций его партнера по комбинации). Каждую комбинацию тестируют в трех лунках. Конечная концентрация ДМСО (носитель) в анализе составляет 0,1% об./об. Пятьдесят микролитров суспензии клеточных линий непосредственно распределяют по готовым к анализу планшетам с помощью автоматического многоканального дозатора на 384-луночные готовые к анализу планшеты. Планшеты для анализа инкубируют в течение семи дней, если не указано иное, во влажной атмосфере с 5% CO_2 при 37°C. Количественную оценку влияния отдельных агентов или комбинаций на жизнеспособность клеток проводят путем измерения клеточного аденозинтрифосфата (АТФ) с использованием люминесцентного анализа жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, Madison, WI). Люминесценцию обнаруживают с помощью микропланшетного ридера SpectraMax M5 (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Графики концентрационных кривых создают в GraphPad Prism версии 7.0 для Windows, GraphPad Software (La Jolla, California), и кривые соответствуют четырехпараметрической логистической модели с переменным наклоном. Долю ингибирования рассчитывают для каждой обрабатываемой концентрации. Количественную оценку синергии проводят с использованием модели Loewe Additivity и путем расчета Loewe Volume (V_{Loewe}) с помощью программного обеспечения CHALICE (Horizon Discovery, Cambridge, UK) (Lehar 2007) (V_{Loewe} > 1: синергия, от 1 до -1: аддитивность, и < -1: антагонист; если ни один из агентов или комбинация не достигли 50-процентного ингибирования пролиферации, это считается «отсутствующим эффектом». См. Loewe, *Arzneimittelforschung* 3(6):285-290 (1953) и Lehar *et al.*, *Mol Syst Biol* 3:80 (2007).

Клеточные линии, использованные в этих исследованиях, приобретают у коммерческих поставщиков. Результаты этих комбинаций суммированы в таблице G.

Таблица А

Класс лекарственного средства	Партнер по комбинации	MINO Кат. № CRL-3000	REC1 Кат. № CRL-3004	MAVER1 Кат. № CRL- 3008	Z138 Кат. № CRL- 3001	JEKO1 Кат. № CRL-3006	JVM2 Кат. № CRL- 3002	GRANTA519 Кат. № ACC 342
ВТКі	Ибрутиниб	Синергия	Аддитивнос ть	Синергия	Нет эффекта	Синергия	Аддитивност ь	Аддитивность
	Акалабрутиниб	Синергия	Аддитивнос ть	Синергия	Нет эффекта	Синергия	Аддитивност ь	Аддитивность
	Занубрутиниб	Синергия	Аддитивнос ть	Синергия	Нет эффекта	Синергия	Аддитивност ь	Аддитивность
анти CD20 mAb	Ритуксимаб	Нет эффекта	Аддитивнос ть	Синергия	Нет эффекта	Синергия	Аддитивност ь	Аддитивность
алкилирующий агент	Мафосфамид	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	Аддитивност ь	Аддитивнос ть	Аддитивност ь	Аддитивность
ингибитор топоизомеразы II	Доксорубицин	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	Аддитивност ь	Аддитивнос ть	Аддитивност ь	Аддитивность
алкалоид барвинка	Винкристин	Аддитивнос ть	Синергия	Синергия	Аддитивност ь	Аддитивнос ть	Аддитивност ь	Аддитивность
нуклеозидные противораковые агенты	Цитарабин	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	Аддитивност ь	Аддитивнос ть	Аддитивност ь	Аддитивность
PI3Kі	Копанлисиб	Аддитивнос	Аддитивнос	Синергия	Аддитивност	Аддитивнос	Аддитивност	Аддитивность

		ть	ть		ь	ть	ь	
CDK4/6	Палбоциклиб	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	Синергия	Аддитивност ь	Синергия	Аддитивност ь	Аддитивность

Таблица В

Класс лекарственного средства	Партнер по комбинации	KARPAS422	WSUDLCL2	SUDHL6	SUDHL10*
		Кат. № 06101702-1VL	Кат. № ACC 575	Кат. № CRL-2956	Кат. № ACC 576
анти CD20 mAb	Ритуксимаб	Нет эффекта	Не тестировано	Синергия	Аддитивность
алкилирующий агент	Мафосфамид	Аддитивность	Аддитивность	Синергия	Аддитивность
ингибитор топоизомеразы II	Доксорубицин	Аддитивность	Аддитивность	Синергия	Аддитивность
	Этопозид	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
алкалоид барвинка	Винкристин	Синергия	Синергия	Аддитивность	Аддитивность
лекарственное средство на основе платины	Оксалиплатин	Аддитивность	Синергия	Не тестировано	Аддитивность
	Карбоплатин	Аддитивность	Не тестировано	Не тестировано	Аддитивность
нуклеозидный противораковый агент	Гемцитабин	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
ВТКi	Ибрутиниб	Нет эффекта	Аддитивность	Синергия	Нет эффекта
	Акалабрутиниб	Нет эффекта	Аддитивность	Синергия	Нет эффекта
	Занубрутиниб	Нет эффекта	Аддитивность	Синергия	Нет эффекта
CARM1i	EPZ-2302	Синергия	Синергия	Синергия	Нет эффекта

* SUDHL10: 5-дневная совместная обработка

Таблица С

Класс лекарственного средства	Партнер по комбинации	SUDHL4 Кат. № ACC 495	RL** Кат. № CRL-2261	DB Кат. № CRL-2289	Pfeiffer Кат. № CRL-2632
анти CD20 mAb	Ритуксимаб	Не тестировано	Не тестировано	Нет эффекта	Нет эффекта
алкилирующий агент	Мафосфамид	Аддитивность	Синергия	Аддитивность	Аддитивность
ингибитор топоизомеразы II	Доксорубин	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
	Этопозид	Аддитивность	Синергия	Аддитивность	Аддитивность
алкалоид барвинка	Винкристин	Аддитивность	Синергия	Аддитивность	Аддитивность
нуклеозидный противораковый агент	Гемцитабин	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
лекарственное средство на основе платины	Карбоплатин	Не тестировано	Не тестировано	Аддитивность	Аддитивность
	Оксалиплатин	Не тестировано	Не тестировано	Аддитивность	Аддитивность
ВТКi	Ибрутиниб	Синергия	Аддитивность	Нет эффекта	Нет эффекта
	Акалабрутиниб	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта
	Занубрутиниб	Синергия	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта
CARM1i	EPZ-2302	Синергия	Синергия	Нет эффекта	Нет эффекта

**RL: 6-дневная совместная обработка

Таблица D

Класс лекарственного средства	Партнер по комбинации	DOHH2 Кат. № ICLC HTL99022	TOLEDO Кат. № ACC 576	HT Кат. № CRL-263 1	SUDHL5 Кат. № ACC 571
анти CD20 mAb	Ритуксимаб	Синергия	Аддитивность	Аддитивность	Не тестировано
алкилирующий агент	Мафосфамид	Аддитивность	Синергия	Аддитивность	Аддитивность
ингибитор топоизомеразы II	Доксорубицин	Аддитивность	Синергия	Аддитивность	Аддитивность
	Этопозид	Аддитивность	Синергия	Синергия	Аддитивность
алкалоид барвинка	Винкристин	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия
нуклеозидный противораковый агент	Гемцитабин	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
лекарственное средство на основе платины	Карбоплатин	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
	Оксалиплатин	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
ВТКi	Ибрутиниб	Синергия	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта
	Акалабрутиниб	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта
	Занубрутиниб	Синергия	Аддитивность	Нет эффекта	Нет эффекта
CARM1i	EPZ-2302	Синергия	Синергия	Синергия	Аддитивность

Таблица Е

Класс лекарственного средства	Партнер по комбинации	WSUNHL Кат. № ACC 58	SUDHL8 Кат. № CRL-2961	WILL2 Кат. № ACC 652	SUDHL2 Кат. № CRL-2260
анти CD20 mAb	Ритуксимаб	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность	Нет эффекта
алкилирующий агент	Мафосфамид	Синергия	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
ингибитор топоизомеразы II	Доксорубицин	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
	Этопозид	Синергия	Синергия	Аддитивность	Аддитивность
алкалоид барвинка	Винкристин	Синергия	Синергия	Аддитивность	Аддитивность
нуклеозидный противораковый агент	Гемцитабин	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
лекарственное средство на основе платины	Карбоплатин	Синергия	Синергия	Аддитивность	Аддитивность
	Оксалиплатин	Синергия	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
BTKi	Ибрутиниб	Аддитивность	Нет эффекта	Аддитивность	Нет эффекта
	Акалабрутиниб	Нет эффекта	Нет эффекта	Аддитивность	Нет эффекта
	Занубрутиниб	Аддитивность	Нет эффекта	Аддитивность	Нет эффекта
CARM1i	EPZ-022302-9	Синергия	Нет эффекта	Синергия	Синергия

Таблица F

Класс лекарственного средства	Партнер по комбинации	TMD8 Кат. № M-097	Ri1 Кат. № 96090512-1VL	WILL1 Кат. № ACC 651
анти CD20 mAb	Ритуксимаб	Нет эффекта	Аддитивность	Нет эффекта
алкилирующий агент	Мафосфамид	Аддитивность	Аддитивность	Нет эффекта
ингибитор топоизомеразы II	Доксорубицин	Аддитивность	Синергия	Аддитивность
	Этопозид	Синергия	Синергия	Аддитивность
алкалоид барвинка	Винкрестин	Аддитивность	Синергия	Не тестировано
нуклеозидный противораковый агент	Гемцитабин	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
лекарственное средство на основе платины	Оксалиплатин	Синергия	Аддитивность	Аддитивность
	Карбоплатин	Аддитивность	Аддитивность	Аддитивность
BTKi	Ибрутиниб	Синергия	Синергия	Нет эффекта
	Акалабрутиниб	Синергия	Синергия	Нет эффекта
	Занубрутиниб	Синергия	Синергия	Нет эффекта
CARM1i	EPZ-022302-9	Синергия	Синергия	Синергия

Таблица G

Класс препарата	Лекарственное средство	Клеточные линии				
		WILL2	SUDHL4	HT	Farage	OCYLI7
		Кат. № ACC 652	Кат. № ACC 495	Кат. № CRL-2631	Кат. № CRL-2630	Кат. № ACC 688
Ингибитор ATM	AZD0156	Нет эффекта	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия
Ингибитор ATR	AZD6738	Нет эффекта	Синергия	Аддитивнос ть	Синергия	Аддитивность
Ингибитор Chk1	AZD7762	Аддитивност ь	Синергия	Аддитивнос ть	Синергия	Аддитивность
Ингибитор Wee1	AZD1775	Синергия	Синергия	Аддитивнос ть	Синергия	Аддитивность
Ингибитор RAD51	B02	Аддитивност ь	Синергия	Аддитивнос ть	Синергия	Аддитивность
Ингибитор PARP	Олапариб	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия	Аддитивность
Ингибитор PARP	Нирапариб	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия	Аддитивность
Алкилирующий агент	Мафосфамид (С)	Не тестировано	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	нет эффекта
Ингибитор топоизомеразы II	Доксорубицин (H)	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия	Аддитивность
Ингибитор топоизомеразы II	Этопозид	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия	Аддитивность
Ингибитор ВТК	Ибрутиниб	Не тестировано	Синергия	нет эффекта	Синергия	Не тестировано

Ингибитор Р1ЗКдельта	Иделалисиб	Не тестировано	Синергия	Синергия	Синергия	Аддитивность
Ингибитор АКТ	МК2206	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия
Лекарственное средство на основе платины	Карбоплатин	Синергия		Синергия	Аддитивнос ть	Аддитивность
Алкалоид барвинка	Винкристин (О)	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия	Аддитивность
Антиметаболит	гемцитабин	Аддитивност ь	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	Аддитивнос ть	Аддитивность
Ингибитор ВТК	Акалабрутиниб	Нет эффекта	Нет эффекта	Нет эффекта	Синергия	Нет эффекта
Ингибитор ВТК	Занубрутиниб	Не тестировано	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия
Ингибитор SYK	Таматиниб	Аддитивност ь	Синергия	Аддитивнос ть	Синергия	Аддитивность
Ингибитор MEK	Траметиниб	Не тестировано	Синергия	Синергия	Синергия	Синергия

[00959] После полного описания настоящего изобретения специалистам в данной области техники будет понятно, что оно может быть осуществлено в широком и эквивалентном диапазоне условий, составов и других параметров, не затрагивая объем изобретения или любого его варианта осуществления..

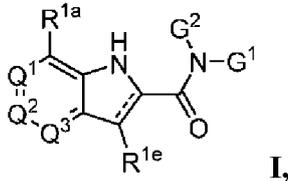
[00960] Другие варианты осуществления изобретения будут очевидны специалистам в данной области техники из рассмотрения описания и практики изобретения, описанного в настоящем документе. Предполагается, что описание и примеры рассматриваются только как иллюстративные, при этом истинный объем и суть изобретения указываются в следующей формуле изобретения.

[00961] Все патенты, патентные заявки, например WO 2020/037079, WO 2021/168313, и публикации, цитируемые в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества:

(а) соединения формулы **I**:



где:

R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

Q^1 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1b})=$ и $-N=$;

Q^2 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1c})=$ и $-N=$;

Q^3 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1d})=$ и $-N=$;

при условии, что по меньшей мере один из Q^1 , Q^2 или Q^3 представляет собой $-C(R^{1b})=$, $-C(R^{1c})=$ или $-C(R^{1d})=$, соответственно;

R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкенила, (гидрокси)алкила и алкокси;

R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

$=$ представляет собой одинарную или двойную связь;

G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила, (арил)алкила, (гетероарил)алкила, (гетероцикло)алкила, (амино)(арил)алкила, (гетероарил)(арил)алкил, (гетероарил)(гетероцикло)алкила, (гетероарил)(карбоксамидо)алкила, (гетероарил)(циклоалкил)алкила, (арил)(алкоксикарбонил)алкила, (циклоалкил)алкила, (гетероарил)(амино)алкила, (циклоалкил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероарил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероцикло)(циклоалкил)алкила, (арил)(циклоалкил)алкила, (арил)(гидрокси)алкила, (циклоалкил)(гидрокси)алкила, (гидрокси)алкила, необязательно замещенного алкила, (арил)(галогеналкил)алкила, (циклоалкил)(галогеналкил)алкила, (гидрокси)(галогеналкил)алкила и (алкоксикарбонил)(галогеналкил)алкила; и

G^2 выбран из группы, состоящей из водорода и алкила; или

G^1 и G^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикло; или

или его терапевтически приемлемой соли или сольвата; и

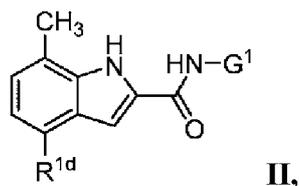
(b) второго терапевтического агента,

где:

второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно

или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько более нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов фермента репарации ДНК, один или несколько ингибиторов SYK или один или несколько ингибиторов MEK или их комбинацию.

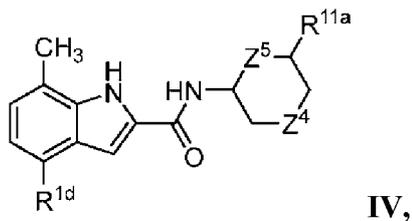
2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы II:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

3. Способ по пп. 1 или 2, отличающийся тем, что G¹ выбран из группы, состоящей из: обязательно замещенного C₆-C₁₀ арила; обязательно замещенного 5-9-членного гетероарила; обязательно замещенного 3-10-членного гетероцикла; обязательно замещенного C₆-C₈ циклоалкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₆ алкила; (5-9-членный гетероарил)(C₆₋₁₀ арил)C₁-C₄ алкила; (5-9-членный гетероарилгетероарил)(C₃-C₆ циклоалкил)C₁-C₄ алкила; и (C₃-C₆ циклоалкил)C₁-C₄ алкила, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы IV:



в которой:

Z⁴ выбран из группы, состоящей из -O-, -C(R^{28a})(R^{28b})- и -N(R²³)-; или Z⁴ отсутствует;

Z⁵ выбран из группы, состоящей из -CH₂- и -CH₂CH₂-;

R^{11a} выбран из группы, состоящей из обязательно замещенного алкила, обязательно замещенного гетероцикло, обязательно замещенного гетероарила и -N(R^{12b})C(=O)R^{13c};

R^{12b} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила и гетероцикло, (C₁-C₄ алкокси)C₁-C₄ алкила и (гидрокси)C₁-C₄ алкила; и

R^{13c} выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, (алкокси)алкила, (гидрокси)алкила, (циано)алкила, обязательно замещенного арила, обязательно замещенного гетероарила, обязательно замещенного циклоалкила и

необязательно замещенного гетероцикло, амина, (амино)алкила, (C₃-C₆ циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси;

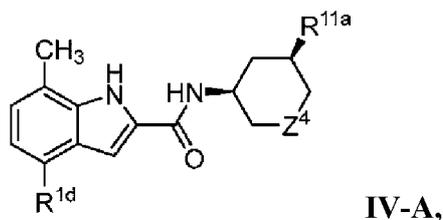
R²³ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄ алкила; и

R^{28a} и R^{28b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила и галогена;

или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

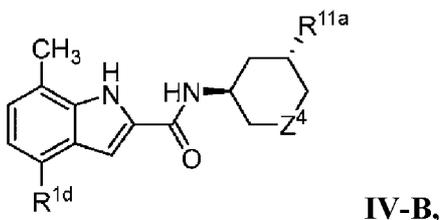
5. Способ по п.4, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение

Формулы **IV-A**:



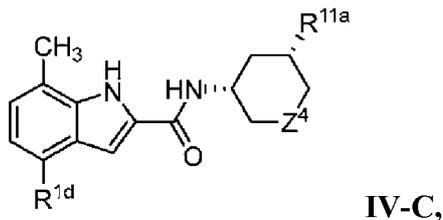
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

6. Способ по п.4, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **IV-B**:



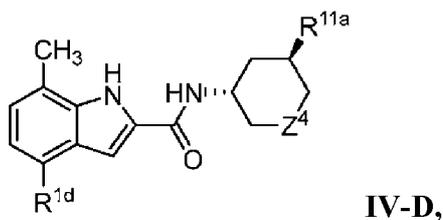
или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

7. Способ по п.4, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **IV-C**:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

8. Способ по п.4, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение формулы **IV-D**:



или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

9. Способ по любому из пп. 4-8, отличающийся тем, что:

R^{11a} выбран из группы, состоящей из:

(A) незамещенного 4-14-членного гетероцикло;

(B) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один, два или три заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из:

(i) $-N(R^{12a})C(=O)R^{13a}$; (ii) $-C(=O)R^{13b}$; (iii) C_1-C_4 алкила; (iv) $(C_1-C_4 \text{ алкокси})C_1-C_4$ алкила; (v) (гидрокси) C_1-C_4 алкила; (vi) C_1-C_4 галогеналкила; (vii) амино; (viii) $-N(R^{12a})S(=O)_2R^{24}$; (ix) $-S(=O)_2R^{24}$; (x) незамещенного C_3-C_6 циклоалкила; (xi) замещенного C_3-C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_4 алкила, амино и (амино) C_1-C_4 алкила; (xii) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из амино, гидрокси и C_1-C_4 алкила; (xiii) $-C(=N-R^{60})R^{61}$; и (xiv) $-C(=C-NO_2)R^{64}$;

(C) незамещенного 5-10-членного гетероарила;

(D) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_1-C_4 алкила и (амино)алкила;

(E) C_1-C_6 алкила; и

(F) $-N(R^{12b})C(=O)R^{13c}$;

R^{12a} и R^{12b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_4 алкила, $(C_1-C_4 \text{ алкокси})C_1-C_4$ алкила и (гидрокси) C_1-C_4 алкила;

R^{13a} , R^{13b} и R^{13c} каждый независимо выбран из группы, состоящей из (A) C_1-C_6 алкила; (B) C_1-C_6 галогеналкила; (C) незамещенного C_3-C_6 циклоалкила; (D) C_1-C_6 алкокси; (E) $(C_1-C_4 \text{ алкокси})C_1-C_4$ алкила; (F) (гидрокси) C_1-C_4 алкила; (G) (циано)алкила; (H) незамещенного C_6-C_{10} арила; (I) замещенного C_6-C_{10} арила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, амино, гидрокси и C_1-C_4 алкила; (J) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (K) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, имеющего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, амино, гидрокси и C_1-C_4 алкила; (L) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (M) замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из амино, гидрокси и C_1-C_4 алкила; (N) амино; (O) (амино)алкила; (P) $(C_3-C_6 \text{ циклоалкил})\text{окси}$; и (Q) (4-8-членного гетероцикло)окси; и

R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1-C_4 алкила и (гидрокси) C_1-C_4 алкила.

R^{60} выбран из группы, состоящей из циано, нитро, гидрокси, C_1-C_6 алкокси, $-C(=O)R^{62}$ и $-S(=O)_2R^{62}$;

R^{61} выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила и $-NR^{63a}R^{63b}$;

R^{62} выбран из группы, состоящей из C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила и $-NR^{63a}R^{63b}$;

R^{63a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила и C_3-C_6 циклоалкила;

R^{63b} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1-C_6 алкила и C_3-C_6 циклоалкила;

или

R^{63a} и R^{63b} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-

членный необязательно замещенный гетероцикл;

R^{64} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-NR^{63c}R^{63d}$;

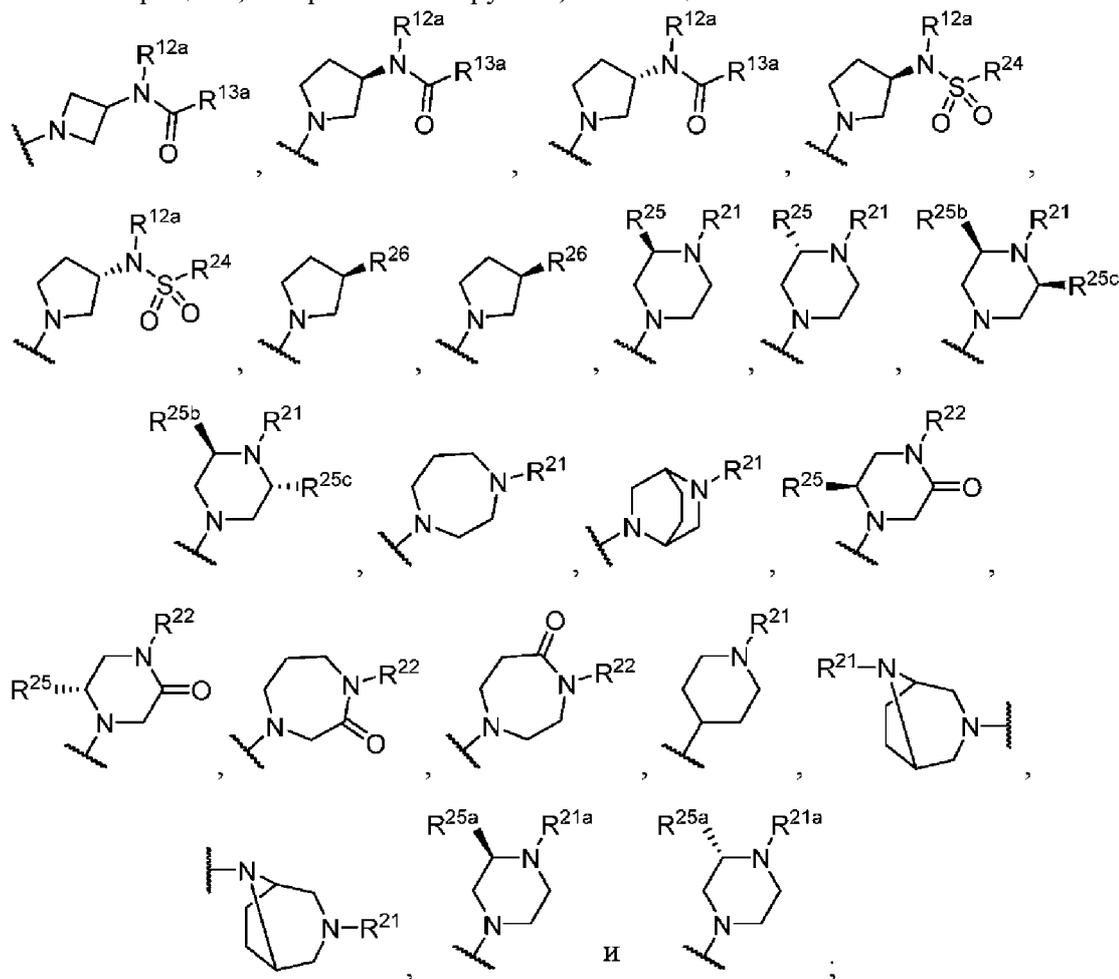
R^{63c} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

R^{63d} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_6 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

или

R^{63c} и R^{63d} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный необязательно замещенный гетероцикло, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

10. Способ по п.9, отличающийся тем, что R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_3 алкила, $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

R^{13a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; амина; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющий один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, амина и (амина) C_1 - C_4 алкила; $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из амина, гидрокси и C_1 - C_4 алкила;

R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino; C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (амино)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (C_3 - C_6 циклоалкил)окси; и (4-8-членный гетероцикло)окси;

R^{21} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)R^{13b}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, незамещенного 4-14-членного гетероцикло и $-S(=O)_2R^{24}$;

R^{22} представляет собой C_1 - C_4 алкил; незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил; замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, имеющий один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенный 4-14-членный гетероцикло; и замещенный 4-14-членный гетероцикл, имеющий один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила;

R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

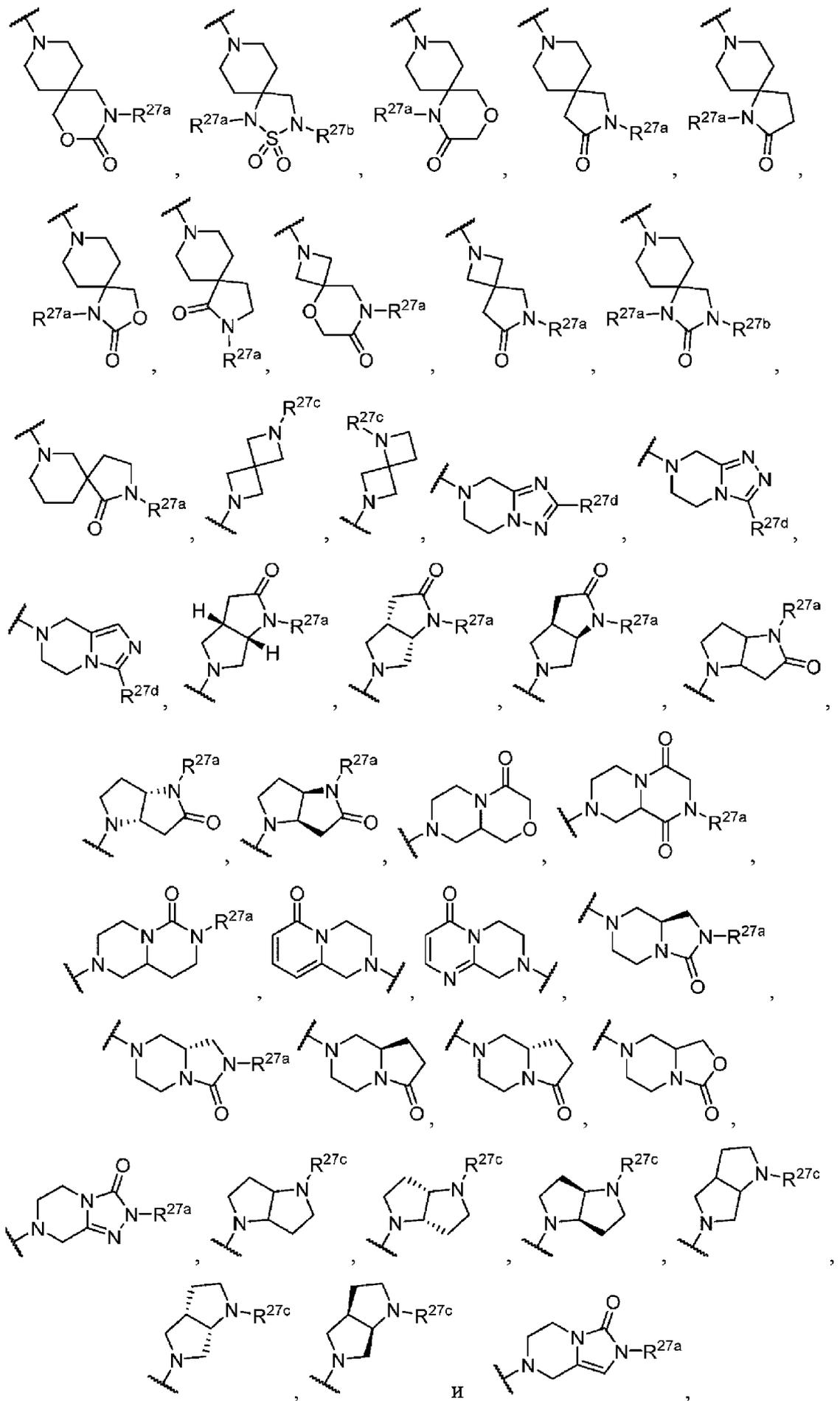
R^{25} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила;

R^{25b} и R^{25c} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила;

R^{26} выбран из группы, состоящей из незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; и

R^{21a} и R^{25a} вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикло или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

11. Способ по п.9, отличающийся тем, что R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикло, выбранный из группы, состоящей из:



R^{27a} и R^{27b} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

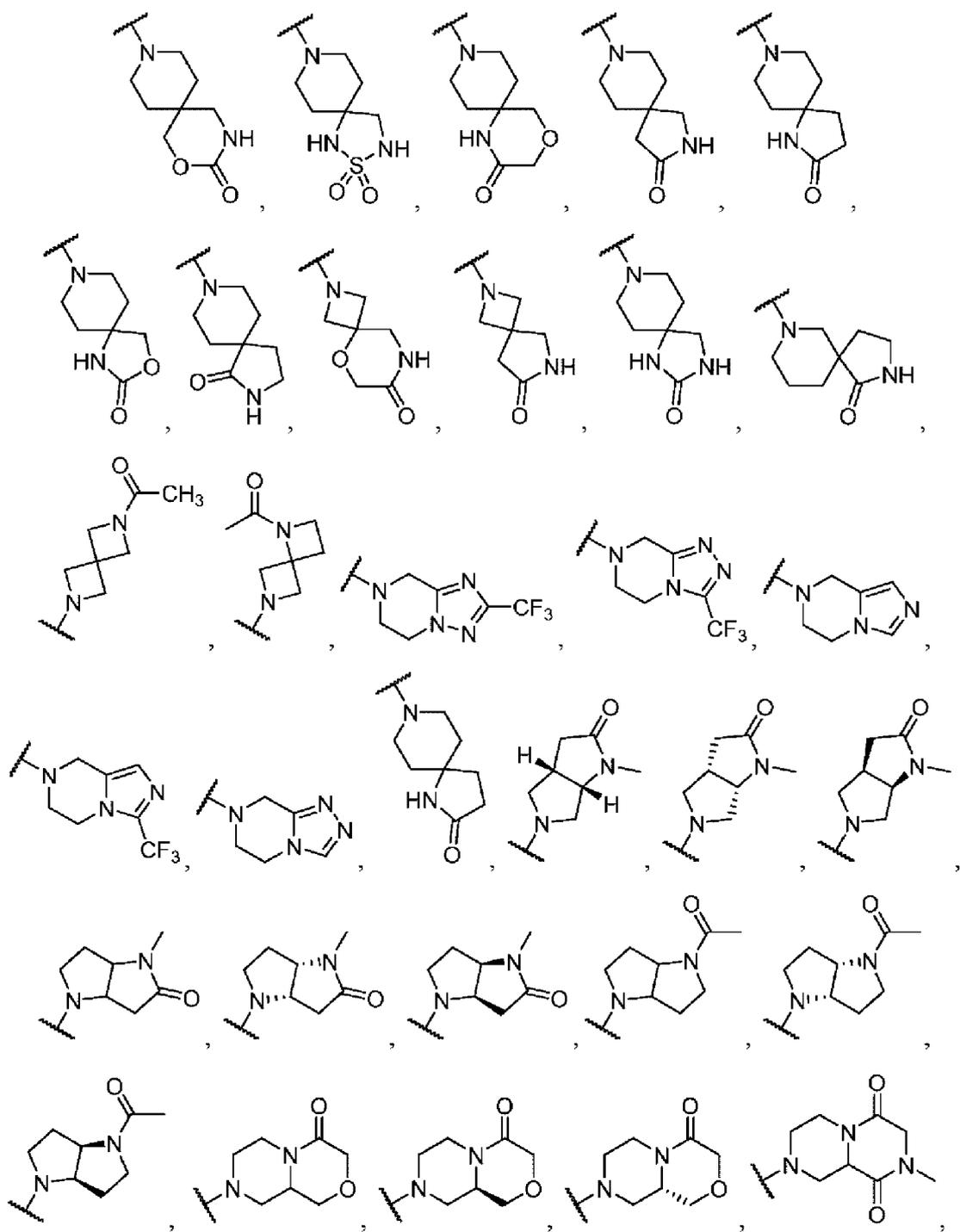
R^{27c} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)R^{13b}$; C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_4 галогеналкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; и замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; и $-S(=O)_2R^{24}$;

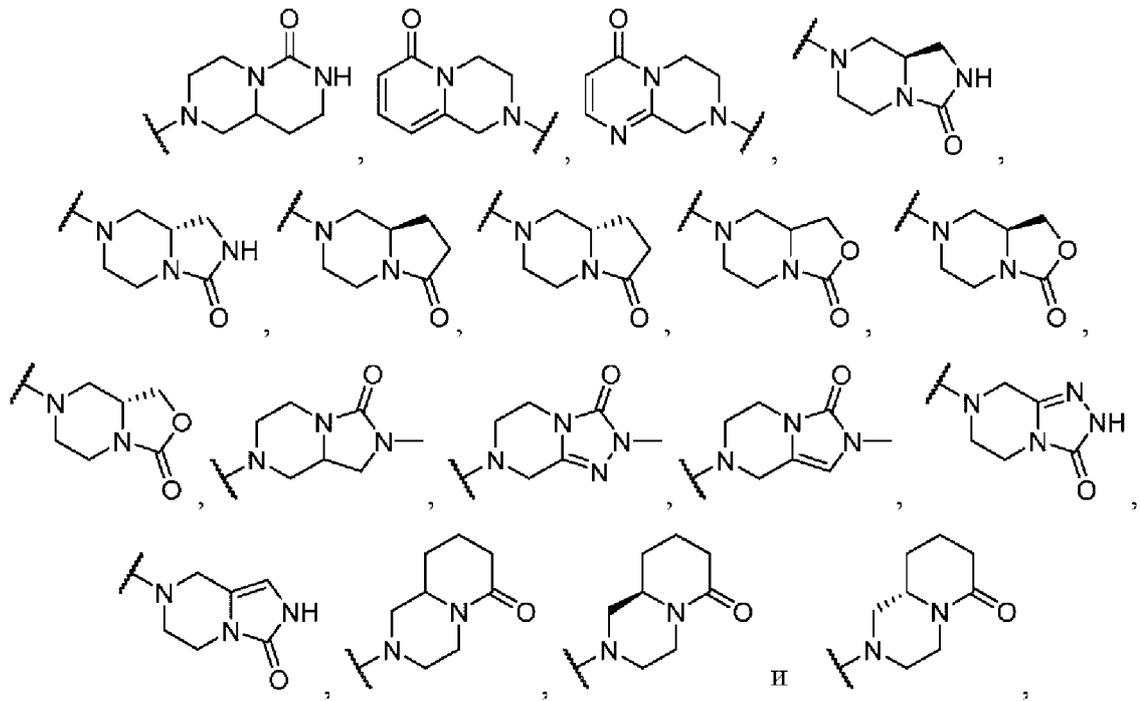
R^{27d} выбран из группы, состоящей из водорода; C_1 - C_4 алкила; и C_1 - C_4 галогеналкила;

R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (amino)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (amino) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, имеющего один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (C_3 - C_6 циклоалкил)окси; и (4-8-членный гетероцикло)окси; и

R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват.

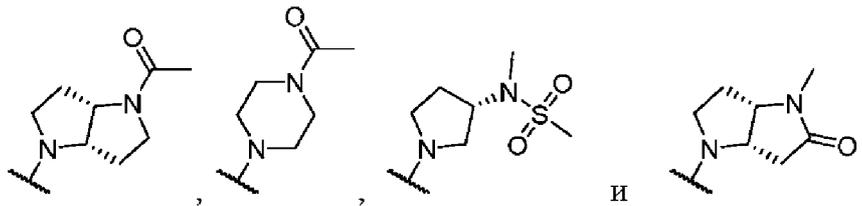
12. Способ по п.11, отличающийся тем, что R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикло, выбранный из группы, состоящей из:





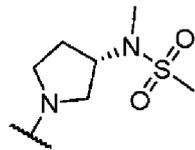
или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

13. Способ по п.9, отличающийся тем, что R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что R^{11a} представляет собой:



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

15. Способ по любому из пп.4-14, отличающийся тем, что Z^4 представляет собой $-CH_2-$ или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

16. Способ по любому из пп.1-15, отличающийся тем, что R^{1d} представляет собой фтор, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

17. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение из таблицы 1, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

18. Способ по п.1, отличающийся тем, что соединение представляет собой соединение из таблицы 1B, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

19. Способ по любому из пп.1-18, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит ингибитор ВТК.

20. Способ по п.19, отличающийся тем, что ингибитор ВТК представляет собой

ибрутиниб, акалабрутиниб или занубрутиниб.

21. Способ по любому из пп. 1-20, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит анти-CD20 моноклональное антитело.

22. Способ по п.21, отличающийся тем, что анти-CD20 моноклональное антитело представляет собой ритуксимаб.

23. Способ по любому из пп. 1-22, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит ингибитор PI3K.

24. Способ по п.23, отличающийся тем, что ингибитор PI3K представляет собой копанлисиб.

25. Способ по любому из пп. 1-24, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит ингибитор CDK4/6.

26. Способ по п.25, отличающийся тем, что ингибитор CDK4/6 представляет собой палбоциклиб.

27. Способ по любому из пп. 1-26, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит ингибитор CARM1.

28. Способ по п.27, отличающийся тем, что ингибитор CARM1 представляет собой EZM2302.

29. Способ по любому из пп. 1-28, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит алкилирующий агент.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что алкилирующий агент представляет собой мафосфамид.

31. Способ по любому из пп. 1-30, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит ингибитор топоизомеразы II.

32. Способ по п.29, отличающийся тем, что ингибитор топоизомеразы II представляет собой доксорубицин или этопозид.

33. Способ по любому из пп. 1-32, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит алкалоид барвинка.

34. Способ по п.33, отличающийся тем, что алкалоид барвинка представляет собой винкристин.

35. Способ по любому из пп. 1-34, отличающийся тем, что второй терапевтический агент включает лекарственное средство на основе платины.

36. Способ по п.33, отличающийся тем, что лекарственное средство на основе платины представляет собой карбоплатин или оксалиплатин.

37. Способ по любому из пп. 1-36, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит нуклеозидный противораковый агент.

38. Способ по п.37, отличающийся тем, что нуклеозидный противораковый агент представляет собой гемцитабин.

39. Способ по любому из пп. 1-38, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит ингибитор фермента репарации ДНК.

40. Способ по п.39, отличающийся тем, что ингибитор фермента репарации ДНК

представляет собой ингибитор ATM, ингибитор ATR, ингибитор Chk1, ингибитор Wee1, ингибитор RAD51, ингибитор PARP или ингибитор АКТ.

41. Способ по п.40, отличающийся тем, что ингибитором ATM представляет собой AZD0156, дактолисиб, KU-55933, CP-466722 или AZD1390.

42. Способ по п.40, отличающийся тем, что ингибитором ATR является AZD6738 VX-803 или элимусертиб.

43. Способ по п.40, отличающийся тем, что ингибитором Chk1 является AZD7762, рабусертиб, МК-8776, CHIR-124 или PF-477736.

44. Способ по п.40, отличающийся тем, что ингибитором Wee1 является AZD1775.

45. Способ по п.40, отличающийся тем, что ингибитор RAD51 представляет собой B02 или RI-1.

46. Способ по п.40, отличающийся тем, что ингибитор PARP представляет собой олапариб, нирапариб, рукапариб или талазопариб.

47. Способ по п.40, отличающийся тем, что ингибитор АКТ представляет собой МК2206.

48. Способ по любому из пп.1-47, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит ингибитор SYK.

49. Способ по п.48, отличающийся тем, что ингибитор SYK представляет собой таматиниб, фостаматиниб, R406, MNS, ланраплиниб, ТАК-659, энтосплетиниб или BAY-61-3606.

50. Способ по любому из пп.1-49, отличающийся тем, что второй терапевтический агент содержит ингибитор MEK.

51. Способ по п.50, отличающийся тем, что ингибитор MEK представляет собой траметиниб, селуметиниб или мердаметиниб.

52. Способ по любому из пп.18-51, отличающийся тем, что соединение из таблицы 1В представляет собой соединение № 15 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

53. Способ по любому из пп.1-52, дополнительно включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества третьего терапевтического агента, где третий терапевтический агент содержит один или несколько агонистов глюкокортикоидных рецепторов, одно или несколько иммуномодулирующих лекарственных средств, один или несколько ингибиторов протеасом, один или несколько ингибиторов Bcl-2, один или несколько модуляторов плейотропного пути, один или несколько ингибиторов ХРО1, один или несколько ингибиторов гистондеацетилазы, один или несколько ингибиторов EZH2 или их комбинацию.

54. Способ по п.53, отличающийся тем, что третий терапевтический агент содержит агонист глюкокортикоидного рецептора.

55. Способ по п.54, отличающийся тем, что агонист глюкокортикоидных рецепторов представляет собой дексаметазон.

59. Способ по любому из пп.53-55, отличающийся тем, что третий терапевтический

агент содержит иммуномодулирующее лекарственное средство.

60. Способ по п.59, отличающийся тем, что иммуномодулирующее лекарственное средство представляет собой помалидомид или леналидомид.

61. Способ по любому из пп.53-60, отличающийся тем, что третий терапевтический агент содержит ингибитор протеасом.

62. Способ по п.61, отличающийся тем, что ингибитор протеасом представляет собой бортезомиб.

63. Способ по любому из пп. 53-62, отличающийся тем, что третий терапевтический агент содержит ингибитор Bcl-2.

64. Способ по п.63, отличающийся тем, что ингибитор Bcl-2 представляет собой венетоклакс.

65. Способ по любому из пп.53-64, отличающийся тем, что третий терапевтический агент содержит модулятор плейотропного пути.

66. Способ по п.65, отличающийся тем, что модулятор плейотропного пути представляет собой CC-122.

67. Способ по любому из пп. 53-66, отличающийся тем, что третий терапевтический агент содержит ингибитор XPO1.

68. Способ по п.67, отличающийся тем, что ингибитор XPO1 представляет собой селинексор.

69. Способ по любому из пп.53-68, отличающийся тем, что третий терапевтический агент содержит ингибитор гистондеацетилазы.

70. Способ по п.69, отличающийся тем, что ингибитор гистондеацетилазы представляет собой панобиностат.

71. Способ по любому из пп.53-70, отличающийся тем, что третий терапевтический агент представляет собой ингибитор EZH2.

72. Способ по п.71, отличающийся тем, что ингибитор EZH2 представляет собой таземетостат.

73. Способ по любому из пп. 1-52, отличающийся тем, что соединение Формулы I, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и второй терапевтический агент вводят субъекту отдельно.

74. Способ по любому из пп.53-73, отличающийся тем, что соединение формулы I или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, второй терапевтический агент и третий терапевтический агент вводят субъекту отдельно.

75. Способ по любому из пп. 1-74, отличающийся тем, что нуждающийся в этом субъект страдает раком.

76. Способ по п.75, отличающийся тем, что рак представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 2.

77. Способ по п.75, отличающийся тем, что рак представляет собой гемобластоз.

78. Способ по п.77, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой любой один или несколько видов рака, указанных в таблице 3.

79. Способ по п.78, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой множественную миелому, мантийноклеточную лимфому или диффузную В-крупноклеточную лимфому.

80. Способ по п.79, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой мантийноклеточную лимфому.

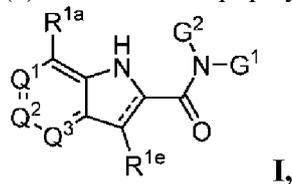
81. Способ по п.79, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой диффузную В-крупноклеточную лимфому.

82. Способ по п.79, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой множественную миелому.

83. Способ по п.82, отличающийся тем, что гемобластоз представляет собой t(4;14) множественную миелому.

84. Набор для осуществления способа по любому из пп. 1-83, содержащий:

(а) соединение формулы **I**:



или его терапевтически приемлемую соль или сольват; где:

R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

Q^1 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1b})=$ и $-N=$;

Q^2 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1c})=$ и $-N=$;

Q^3 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1d})=$ и $-N=$;

при условии, что по меньшей мере один из Q^1 , Q^2 или Q^3 представляет собой $-C(R^{1b})=$, $-C(R^{1c})=$ или $-C(R^{1d})=$, соответственно;

R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкенила, (гидрокси)алкила и алкокси;

R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

$=$ представляет собой одинарную или двойную связь;

G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила, (арил)алкила, (гетероарил)алкила, (гетероцикло)алкила, (амино)(арил)алкила, (гетероарил)(арил)алкил, (гетероарил)(гетероцикло)алкила, (гетероарил)(карбоксамидо)алкила, (гетероарил)(циклоалкил)алкила, (арил)(алкоксикарбонил)алкила, (циклоалкил)алкила, (гетероарил)(амино)алкила, (циклоалкил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероарил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероцикло)(циклоалкил)алкила, (арил)(циклоалкил)алкила, (арил)(гидрокси)алкила, (циклоалкил)(гидрокси)алкила, (гидрокси)алкила, необязательно замещенного алкила, (арил)(галогеналкил)алкила,

(циклоалкил)(галогеналкил)алкила, (гидрокси)(галогеналкил)алкила и (алкоксикарбонил)(галогеналкил)алкила; и

G^2 выбран из группы, состоящей из водорода и алкила; или

G^1 и G^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикло;

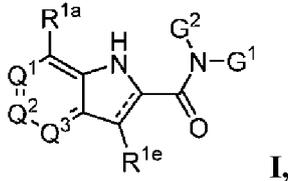
где:

второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько более нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов CARM1, один или несколько ингибиторов фермента репарации ДНК, один или несколько ингибиторов SYK или один или несколько ингибиторов MEK или их комбинацию; и

(с) инструкции по введению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и второго терапевтического агента субъекту.

85. Набор, включающий:

(а) соединение формулы I:



или его терапевтически приемлемую соль или сольват; где:

R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

Q^1 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1b})=$ и $-N=$;

Q^2 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1c})=$ и $-N=$;

Q^3 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1d})=$ и $-N=$;

при условии, что по меньшей мере один из Q^1 , Q^2 или Q^3 представляет собой $-C(R^{1b})=$, $-C(R^{1c})=$ или $-C(R^{1d})=$, соответственно;

R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} каждый независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкенила, (гидрокси)алкила и алкокси;

R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

\equiv представляет собой одинарную или двойную связь;

G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила, (арил)алкила, (гетероарил)алкила, (гетероцикло)алкила, (амино)(арил)алкила, (гетероарил)(арил)алкил,

(гетероарил)(гетероцикло)алкила, (гетероарил)(карбоксамидо)алкила,
 (гетероарил)(циклоалкил)алкила, (арил)(алкоксикарбонил)алкила, (циклоалкил)алкила,
 (гетероарил)(амино)алкила, (циклоалкил)(алкоксикарбонил)алкила,
 (гетероарил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероцикло)(циклоалкил)алкила,
 (арил)(циклоалкил)алкила, (арил)(гидрокси)алкила, (циклоалкил)(гидрокси)алкила,
 (гидрокси)алкила, необязательно замещенного алкила, (арил)(галогеналкил)алкила,
 (циклоалкил)(галогеналкил)алкила, (гидрокси)(галогеналкил)алкила и
 (алкоксикарбонил)(галогеналкил)алкила; и

G^2 выбран из группы, состоящей из водорода и алкила; или

G^1 и G^2 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикло;

(b) второй терапевтический агент,

где второй терапевтический агент содержит один или несколько ингибиторов ВТК, одно или несколько анти-CD20 моноклональных антител, один или несколько алкилирующих агентов, один или несколько ингибиторов топоизомеразы II, один или несколько алкалоидов барвинка, одно или несколько лекарственных средств на основе платины, один или несколько более нуклеозидных противораковых агентов, один или несколько ингибиторов PI3K, один или несколько ингибиторов CDK4/6, один или несколько ингибиторов SARM1, один или несколько ингибиторов фермента репарации ДНК, один или несколько ингибиторов SYK или один или несколько ингибиторов MEK или их комбинацию; и

(c) инструкции по введению соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата и второго терапевтического агента субъекту.