

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202393583 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.02.19

(22) Дата подачи заявки  
2022.06.02

(51) Int. Cl. *A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 31/635* (2006.01)  
*A61K 9/00* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 63/196,843

(32) 2021.06.04

(33) US

(86) PCT/IB2022/055154

(87) WO 2022/254371 2022.12.08

(71) Заявитель:  
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

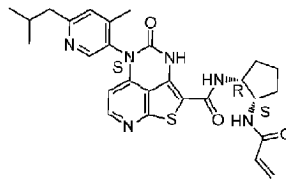
(72) Изобретатель:

Баласубраманиан Шрирам (US),  
Корнелиссен Иво (BE), Го Юэ, Люй  
Джослин Х., Пакмен Кэтрин И.,  
Палмер Джеймс Александр (US),  
Филиппар Ульрике (BE), Рао  
Навин, Тиченор Марк С., Венейбл  
Дженнифер Д., Винер Джон Дж. М.,  
Мяо Синь (US)

(74) Представитель:

Веселицкий М.Б., Кузенкова Н.В.,  
Каксис Р.А., Белоусов Ю.В., Куликов  
А.В., Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,  
Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Настоящее описание относится к применению соединения формулы (III) при лечении злокачественных новообразований.



A1

202393583

202393583

A1

## ИНГИБИТОРЫ ТИРОЗИНКИНАЗЫ БРУТОНА И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

### 5 ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА ДРУГИЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 63/196,843, поданной 4 июня 2021 г., под названием «Inhibitors Of Bruton's Tyrosine Kinase And Methods Of Their Use», которая включена в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

### 10 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее описание относится к применению низкомолекулярных ингибиторов тирозинкиназы для лечения злокачественных новообразований.

### ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Злокачественные опухоли, в частности диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома (DLBCL), мантийноклеточная лимфома (MCL), фолликулярная лимфома (FL), лимфома маргинальной зоны (MZL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малая лимфоцитарная лимфома (SLL), макроглобулинемия Вальденстрема и другие условия, такие как хроническая реакция «трансплантат против хозяина», продолжает поражать пациентов. По-прежнему необходимы альтернативные эффективные способы лечения рака.

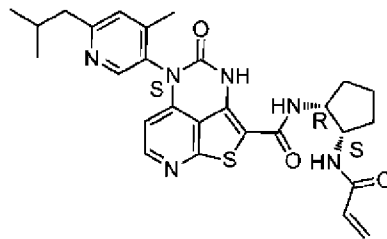
[0004] Тирозинкиназа Брутона («Btk») человека представляет собой белок с молекулярной массой ~76 кДа, относящийся к Тес-семейству нерецепторных тирозинкиназ. Тес-киназы образуют второе по величине семейство цитоплазматических тирозинкиназ в клетках млекопитающих, которое состоит из четырех других членов в дополнение к ВТК: одноименная киназа ТЕС, ИТК, ТХК/RLK и ВМХ. Тес-киназы в ходе эволюции сохраняются у всех позвоночных. Они являются родственными, но структурно отличными от более крупных семейств киназ Src и Syk. Белки Тес-семейства экспрессируются в большом количестве в гематопоетических тканях и играют важную роль в росте и дифференцировке клеток крови и эндотелиальных клеток у млекопитающих.

[0005] Судя по экспрессии Btk из исследований ИГХ, описанных в уровне техники, ингибирование Btk может модулировать биологические процессы, связанные с В-клетками, макрофагами, тучными клетками, остеокластами и микрочастицами

тромбоцитов. Cometh, O.B., et al. *Curr. Top. Microbiol. Immunol. BTK Signaling in B Cell Differentiation and Autoimmunity*. 2015 Sept. 5.

### ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

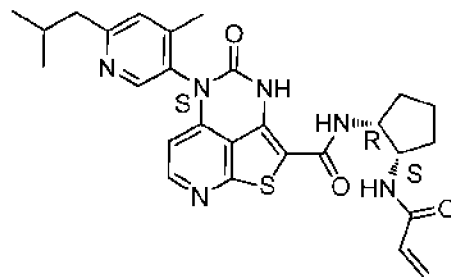
[0006] Описаны композиции, содержащие соединение формулы (III). Способы применения соединений формулы (III) также входят в объем настоящего изобретения. Также описаны способы лечения злокачественного новообразования у индивидуума, нуждающегося в этом, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата. В некоторых аспектах злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), малой лимфоцитарной лимфомы (SLL) и макроглобулинемии Вальденстрема, хронической реакции «трансплантат против хозяина».

[0007] Некоторые аспекты направлены на способы лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у индивидуума, нуждающегося в этом, включающие введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (III):



(III)

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

**[0008]** В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 140 мг до около 560 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят один раз в день. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят два раза в день. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 140 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 280 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 560 мг.

**[0009]** В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс.,\ день\ 1)}$ , составляющей от около 59,992 нг/мл до около 2377,2 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс.,\ день\ 1)}$ , составляющей от около 239,97 нг/мл до около 9509 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс.,\ равн.)}$ , составляющей от около 66,855 нг/мл до около 2395,4 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс.,\ равн.)}$ , составляющей от около 267,42 нг/мл до около 9581,5 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день\ 1)}$ , составляющей от около 312,1 нг.ч/мл до около 11 517 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день\ 1)}$ , составляющей от около 1248,4 нг.ч/мл до около 46 068 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 312,27 нг.ч/мл до около 13 015 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 1249,1 нг.ч/мл до около 52 061 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день\ 1)}$ , составляющей от около 30,9% занятости до около 99,8%

занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 87,1% занятости до около 100% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 59,4% занятости до около 99,9% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 90,2% занятости до около 100% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 23,3% занятости до около 91,3% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 63,9% занятости до около 97,3% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 50,2% занятости до около 95,4% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 75,5% занятости до около 99,3% занятости.

**[0010]** В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят один раз в день. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят два раза в день. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят три раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят перорально.

**[0011]** В некоторых аспектах способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамида). В некоторых аспектах способы, описанные в настоящем документе, дополнительно включают введение циклофосфамида, доксорубина, винкристина, преднизона и ритуксимаба.

## ФИГУРЫ

**[0012]** На Фиг. 1 изображен схематический обзор конструкции для NCT03607513 (MAD — многократная нарастающая доза; PBO — плацебо; SAD — однократная нарастающая доза)

**[0013]** На Фиг. 2 изображена механическая модель ФК/*ВТКО*.  $Aa$  — количество соединения формулы (III) в отделении для депо-модели ФК;  $Ka$  — константа скорости всасывания;  $Q$  — межкомпарментный клиренс между компарментами 1 и 2;  $CL$  — кажущийся клиренс;  $Syn$  — константа скорости синтеза свободной ВТК;  $K_{degf}$  — константа скорости деградации свободной ВТК;  $K_{on}$  — константа скорости ассоциации;  $K_{off}$  — константа скорости диссоциации;  $K_{degi}$  — скорость деградации связанной ВТК;  $K_{inact}$  — скорость ковалентного связывания; ВТК — свободная ВТК; ВТК<sub>b</sub> — связанная ВТК; ВТК<sub>i</sub> — инактивированная ВТК.

**[0014]** На Фиг. 3 изображены концентрации SAD в плазме мужских когорт натошак по времени.

**[0015]** На Фиг. 4 изображено арифметическое среднее значение для определения концентрации соединения формулы (III) в плазме крови после однократной дозы 100 мг соединения формулы (III) для перорального введения раствора у здоровых субъектов мужского пола в условиях голодания или питания (завтрак с высоким содержанием жиров) (log-линейное) (исследование фазы I-часть SAD: Набор для фармакокинетического анализа).

**[0016]** На Фиг. 5 изображена средняя (SD) концентрация соединения формулы (III) в плазме крови после многократных доз соединения для перорального применения формулы (III) у здоровых субъектов мужского и женского пола в условиях кормления (стандартный завтрак).

**[0017]** На Фиг. 6 изображены значения занятости ВТК и концентрации в плазме в зависимости от времени после приема однократных доз перорального применения раствора соединения формулы (III) голодающим мужчинам.

**[0018]** На Фиг. 7 изображены значения % занятости ВТК через 24 часа после введения дозы.

**[0019]** На Фиг. 8 изображен прогнозируемая %*ВТКО* для многократного дозирования на основе моделирования ФК/*ВТКО* на основе данных о пероральном применении раствора из когорт SAD 1–5.

**[0020]** На Фиг. 9А–Б изображены графики согласия для модели ФК популяции с использованием (А) данных первых 5 когорт SAD (В) всех данных SAD и MAD. iWRES|

— абсолютные индивидуальные взвешенные остатки. Единицы измерения: Наблюдения или прогнозирования — нг/мл; Время — часы

**[0021]** На Фиг. 10А–Б изображены графики согласия для модели ФД популяции с использованием (А) данных когорт 2–5 (В) всех данных SAD и MAD. iWRES| —

5 абсолютные индивидуальные взвешенные остатки. Единицы измерения: Наблюдения или прогнозирования — нг/мл; Время — часы

**[0022]** На Фиг. 11 изображена визуальная прогнозирующая проверка с коррекцией прогноза для (А) популяции ФК (В) ФД.

**[0023]** На Фиг. 12 изображены примеры ковалентных ингибиторов ВТК.

10 **[0024]** На Фиг. 13 изображена зависимая от концентрации занятость тирозинкиназы Брутона соединением формулы (III) в В-клетках человека Ramos (среднее  $\pm$  SD;  $n = 11$ ).

**[0025]** На Фиг. 14 изображена зависимая от времени занятость тирозинкиназы Брутона соединением в В-клетках Рамоса соединением формулы (III).

15 **[0026]** На Фиг. 15 изображены концентрации в плазме и занятость рецепторов тирозинкиназы Брутона соединением формулы (III) по результатам двух независимых исследований (А-В). Заселенность сайта мишени измеряли с помощью иммуноферментного анализа, а концентрацию в плазме измеряли с помощью жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии. Данные представляют среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n = 4$ /группа).

20 **[0027]** На Фиг. 16 изображено влияние соединения формулы (III) на воспаление задней лапы у крыс, воздействие соединения формулы (III) (0,3, 1, 2, 3, 10 мг/кг/день, перорально, один раз в день, для всех 7 дней (день 10–16) введения) при воспалении задней лапы у крыс. Данные представляют собой среднее значение, а столбцы ошибок обозначают стандартную ошибку среднего значения (SEM) ( $n = 6$  для группы, не получавшей лечения,  $n = 8$  для групп лечения).

**[0028]** На Фиг. 17 изображена антипролиферативная активность соединения формулы (III) в клеточных линиях ABC-DLBCL (8 дней) ( $n = 4$ ).

30 **[0029]** На Фиг. 18 изображены уровни циркулирующего человеческого цитокина IL-10 в сыворотке мышей, обработанных соединением формулы (III). Уровни цитокинов IL-10 представлены на графике как %, нормализованные к уровням контроля несущей среды IL-10  $\pm$  SEM. Самкам мышей NSG имплантировали подкожно клетки OC1-LY10 в правый бок в день 0. После формирования опухолей через 39 дней после имплантации мышей рандомизировали в экспериментальные группы и вводили пероральную

однократную дозу ( $n = 5$  / уровень дозы / момент времени). Образцы сыворотки собирали через 2, 4, 8, 12, 16 и 24 часа после введения соединения.

**[0030]** На Фиг. 19 изображена занятость белка ВТК в опухолевых лизатах ОС1-LY10 ABC-DLBCL мышей NSG, обработанных соединением формулы (III).

5 Уровни незанятого белка ВТК представлены в виде %, нормализованных к уровням контроля несущей среды ВТК  $\pm$  SEM. Имплантацию самкам мышей проводили подкожно (п/к) в правый бок в день 0. Опухоли формировались через 39 дней после имплантации; рандомизировали в экспериментальные группы и перорально вводили однократную дозу ( $n = 5$  / уровень дозы / момент времени). Образцы опухолей собирали  
10 через 4, 12 и 24 часа после введения соединения.

**[0031]** На Фиг. 20 изображено влияние соединения формулы (III) на рост прижившихся ксенотрансплантатов ABC-DLBCL человека ОС1-LY10 у мышей PEG400/PVP-VA64, полиэтиленгликоль 400/N-винилпирролидон и винилацетат 64; станд. ош. среднего представляет собой стандартную ошибку среднего. Объемы  
15 опухолей в группе представлены в виде средних значений  $\pm$  станд. ош. среднего. Черта под осью x обозначает период лечения. Данные по группам отображали до тех пор, пока по меньшей мере 2/3 животных продолжали участвовать в исследовании. Мышам выполняли имплантацию п/к в правый бок в день 0. Опухоли формировались через 33 дня после имплантации; мышей рандомизировали в экспериментальные группы и  
20 перорально вводили дозу два или один раз в день в течение 3 недель ( $n = 10$  / группа).

**[0032]** На Фиг. 21 изображено исследование ксенотрансплантата опухоли LY2298 с соединением формулы (III) и венетоклаксом в качестве отдельных агентов и в комбинации. Ингибирование роста опухоли соединением формулы (III)-100 МПК один раз в день, венетоклак-40 МПК один раз в день, соединением формулы (III)-100  
25 МПК + венетоклак-40 МПК в LY2298 составляло 59,2%, -4,8% и 87,0%, соответственно.

**[0033]** На Фиг. 22 изображена концентрация в плазме и ингибирование активации В-клеток соединением формулы (III) при 2, 3 и 10 мг/кг, которое достигало длительного ингибирования активации В-клеток по сравнению с концентрацией в плазме крови с  
30 коэффициентом ингибирования 78% или более через 8 часов. Данные представляют среднее значение  $\pm$  стандартная ошибка среднего ( $n = 3$ /группа).

**[0034]** На Фиг. 23 изображен процент ингибирования киназы соединением формулы (III), сгруппированным по семейству киназ.



[0035] На Фиг. 24 изображено моделирование концентрации толбутамида (500 мг в день 5) в плазме при одновременном введении с соединением формулы (III) (10 мг один раз в день в течение 5 дней).

[0036] На Фиг. 25 изображен метаболизм соединения формулы (III) человеческими гСУР.

## ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0037] Описание сущности изобретения можно оценить в более полной мере, обращаясь к нижеследующему описанию, включающему следующие определения терминов и заключительные примеры. Следует понимать, что определенные элементы описанных композиций и способов, представленные для ясности в контексте отдельных аспектов, могут быть также приведены в комбинации в одном аспекте. В противоположность этому определенные элементы описанных композиций и способов, представленные для краткости в контексте одного аспекта, могут быть также приведены по отдельности или в любой подкомбинации. Специалистам в данной области техники будет понятно, что в общем термины, используемые в настоящем документе, и особенно в прилагаемых пунктах формулы изобретения (например, основное содержание прилагаемых пунктов формулы изобретения), как правило, подразумевают их использование в «открытом» смысле (например, термин «включающий» должен интерпретироваться как «включающий, но не ограничивающийся им», термин «имеющий» должен интерпретироваться как «имеющий по меньшей мере», термин «содержит» должен интерпретироваться как «содержит, но не ограничивается им» и т. д.). К тому же специалистам в данной области техники будет понятно, что если в конкретной мере подразумевается использование ссылки на представленный пункт формулы изобретения, то такое предназначение будет явно изложено в таком пункте формулы изобретения, а в отсутствии такой ссылки такое предназначение не подразумевается. Например, для простоты понимания, заметим, что в следующей прилагаемой формуле изобретения могут применяться вступительные фразы «по меньшей мере один» или «один или более» с целью представления изложения пункта формулы изобретения. Однако использование таких фраз не следует истолковывать как подразумевающее, что введение изложения формулы изобретения с использованием единственного числа ограничивает любую конкретную формулу изобретения, содержащую такое введенное изложение формулы изобретения, аспектами, содержащими только одно такое изложение, даже если одна и та же формула изобретения включает в себя вводные фразы «один или более» или «по меньшей мере

один» и единственное число следует интерпретировать как означающие «по меньшей мере один» или «один или более»); то же самое справедливо и для использования указательных местоимений, используемых для введения изложения формулы изобретения. Кроме того, даже если конкретное число введенной формулы изобретения явно произнесено, специалисты в данной области техники поймут, что такое перечисление следует интерпретировать как означающее, по меньшей мере, произнесенное число (например, простое перечисление «двух повторений», без других модификаторов означает как минимум два повторения или два или более повторения). Кроме того, в случаях использования традиционных аналогов фразы «по меньшей мере один из А, В и С и т. д.» как правило подразумевается, что специалисты в данной области техники смогут понять традиционность аналогии (например, «система, имеющая по меньшей мере один из А, В и С» будет содержать, но не ограничиваться ими, системы, которые имеют только А, только В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе и/или А, В и С вместе и т. д.). В случаях использования традиционных аналогов фразы «по меньшей мере один из А, В или С и т. д.» как правило подразумевается, что специалисты в данной области техники смогут понять традиционность аналогии (например, «система, имеющая по меньшей мере один из А, В или С» будет содержать, но не ограничиваться ими, системы, которые имеют только А, только В, только С, А и В вместе, А и С вместе, В и С вместе и/или А, В и С вместе и т. д.). Кроме того, для специалистов в данной области будет очевидно, что по существу любое разделяющее слово и/или разделяющую фразу, представляющие два или более альтернативных терминов, будь то в описании, формуле изобретения или графических материалах, следует понимать как предполагаемую возможность включения одного из терминов, любого из терминов или обоих терминов. Например, фраза «А или В» будет пониматься как включающая возможности «А» или «В» или «А и В».

**[0038]** Кроме того, если признаки или аспекты описания представлены в терминах 10 групп Маркуша, специалистам в данной области будет очевидно, что описание, таким образом, также представлено в терминах любого отдельного члена или подгруппы членов группы Маркуша.

**[0039]** Как будет очевидно специалисту в данной области, для всех целей, в частности для обеспечения письменного описания, все диапазоны, описанные в настоящем документе, также охватывают любые и все их возможные поддиапазоны и комбинации поддиапазонов. Любой указанный диапазон можно легко признать как достаточно описывающий и позволяющий разбить один и тот же диапазон по меньшей

мере на равные половины, трети, четверти, пятые, десятые доли и т. д. В качестве неограничивающего примера каждый обсуждаемый в данном документе диапазон может быть легко разбит на части. на нижнюю треть, среднюю треть и верхнюю треть и т. д. Как будет понятно специалисту в данной области техники, все формулировки, такие как «до», «по меньшей мере» и т. п., включают в себя произнесенное число и относятся к диапазонам, которые впоследствии могут быть разбиты на поддиапазоны, как обсуждалось выше. И наконец, как будет очевидно специалисту в данной области, диапазон включает в себя каждый отдельный элемент. Так, например, группа, имеющая 1-3 клетки, относится к группам, имеющим 1, 2 или 3 клетки. Аналогично, группа, имеющая 1-5 клеток, относится к группам, имеющим 1, 2, 3, 4 или 5 клеток и т. д.

**[0040]** Различные из раскрытых выше и другие особенности и функции или их альтернативы могут быть объединены во множество других различных систем или приложений. Различные в настоящее время непредвиденные или непредвиденные альтернативы, модификации, вариации или улучшения могут быть впоследствии сделаны специалистами в данной области техники, каждый из которых также предназначен для охвата описанным аспектом.

**[0041]** Термин «около», используемый в настоящем документе, когда он непосредственно предшествует числовому значению, означает диапазон плюс или минус 10% от этого значения, например, «около 50» означает от 45 до 55, «около 25 000» означает от 22 500 до 27 500 и т. д., если только контекст раскрытия не указывает на иное или не противоречит такой интерпретации.

**[0042]** Термин «алкил», используемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к алкильной группе с прямой или разветвленной цепью, содержащей от 1 до 12 атомов углерода («C<sub>1-12</sub>»), предпочтительно от 1 до 6 атомов углерода («C<sub>1-6</sub>») в цепи. Примеры алкильных групп включают метил (Me, C<sub>1</sub>алкил) этил (Et, C<sub>2</sub>алкил), н-пропил (C<sub>3</sub>алкил), изопропил (C<sub>3</sub>алкил), бутил (C<sub>4</sub>алкил), изобутил (C<sub>4</sub>алкил), втор-бутил (C<sub>4</sub>алкил), трет-бутил (C<sub>4</sub>алкил), пентил (C<sub>5</sub>алкил), изопентил (C<sub>5</sub>алкил), трет-пентил (C<sub>5</sub>алкил), гексил (C<sub>6</sub>алкил), изогексил (C<sub>6</sub>алкил) и группы, которые в свете знаний специалиста в данной области техники и идей, представленных в данном документе, будут рассматриваться как эквивалент любому вышеуказанному примеру.

**[0043]** Если в данном документе указывается диапазон атомов углерода, например, C<sub>1-6</sub>, это охватывает все диапазоны, а также отдельные числа атомов углерода. Например, «C<sub>1-3</sub>» включает C<sub>1-3</sub>, C<sub>1-2</sub>, C<sub>2-3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> и C<sub>3</sub>.

**[0044]** Термин «C<sub>1-6</sub>alk» относится к алифатическому линкеру, содержащему 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, и включает, например, CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), CH(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub> и C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-. Термин «-C<sub>0</sub>alk-» относится к связи. В некоторых аспектах C<sub>1-6</sub>alk может быть замещен оксо-группой или ОН-группой.

5 **[0045]** Термин «алкенил», используемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим от 2 до 12 атомов углерода («C<sub>2-12</sub>»), предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода («C<sub>2-6</sub>»), причем углеродная цепь содержит по меньшей мере одну, предпочтительно от одной до двух, более предпочтительно одну двойную связь.

10 Например, алкенильные фрагменты включают без ограничения аллил, 1-пропен-3-ил, 1-бутен-4-ил, пропа-1,2-диен-3-ил и т. п.

**[0046]** Термин «алкинил», используемый самостоятельно или в составе группы-заместителя, относится к прямым и разветвленным углеродным цепям, имеющим от 2 до 12 атомов углерода («C<sub>2-12</sub>»), предпочтительно от 2 до 6 атомов углерода («C<sub>2-6</sub>»),  
15 причем углеродная цепь содержит по меньшей мере одну, предпочтительно от одной до двух, более предпочтительно одну тройную связь. Например, алкинильные фрагменты включают, но не ограничиваются ими, винил, 1-пропин-3-ил, 2-бутин-4-ил и т. п.

**[0047]** Термин «арил» относится к карбоциклическим ароматическим группам, имеющим от 6 до 10 атомов углерода («C<sub>6-10</sub>»), таким как фенил, нафтил и т. п.

20 **[0048]** Термин «циклоалкил» относится к моноциклическим неароматическим углеводородным группам, имеющим от 3 до 10 атомов углерода («C<sub>3-10</sub>»), предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода («C<sub>3-6</sub>»). Примеры циклоалкильных групп включают, например, циклопропил (C<sub>3</sub>), циклобутил (C<sub>4</sub>), циклопентил (C<sub>5</sub>), циклогексил (C<sub>6</sub>), 1-метилциклопропил (C<sub>4</sub>), 2-метилциклопентил (C<sub>4</sub>), адамантанил  
25 (C<sub>10</sub>) и т. п.

**[0049]** Термин «гетероциклоалкил» относится к любой пяти-десяти-членной моноциклической или бициклической насыщенной кольцевой структуре, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из O, N и S. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена при любом гетероатоме или  
30 атоме углерода в кольце так, что в результате она представляет собой устойчивую структуру. Примеры подходящих гетероциклоалкильных групп включают без ограничения азепанил, азиридилил, азетидинил, пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, диоксанил, морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, оксазепанил, оксиранил, оксетанил, хинуклидинил,

тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперазинил,  
гексагидро-5Н-[1,4]диоксино[2,3-с]пирролил, бензо[*d*][1,3]диоксолил и т. п.

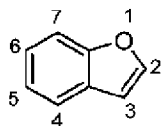
**[0050]** Термин «гетероарил» относится к моно- или бициклической структуре ароматического кольца, включая атомы углерода, а также до четырех гетероатомов, выбранных из атомов азота, кислорода и серы. Гетероарильные кольца могут включать в себя в общей сложности 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов («C<sub>5-10</sub>»). Примеры гетероарильных групп включают в себя, без ограничений, пирролил, фурил, тиенил, оксазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, триазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиранил, фуранил, индолизинил, индолил, изоиндолинил, индазолил, бензофурил, бензотиенил, бензимидазолил, бензтиазолил, пуринил, хинолизинил, хинолинил, изохинолинил, изотиазолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридирил, птеридинил и т. п.

**[0051]** Термин «галоген» представляет собой хлор, фтор, бром или йод. Термин «галогено» обозначает хлор-, фтор-, бром- или йод-.

**[0052]** Термин «галогеналкил» относится к алкильному фрагменту, в котором один или несколько атомов водорода были замещены одним или несколькими атомами галогена. Одним примером заместителей является фтор. Предпочтительные галогеналкильные группы настоящего раскрытия включают в себя тригалогенированные алкильные группы, такие как трифторметильные группы.

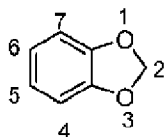
**[0053]** Термин «оксо» относится к фрагменту =O, в котором два водорода от одного и того же атома углерода были замещены карбонилем. Например, оксо-замещенный пирролидинильный фрагмент может представлять собой пирролидин-2-оновый фрагмент или пирролидин-3-оновый фрагмент.

**[0054]** Термин «бензофуранил» представляет собой следующий фрагмент:

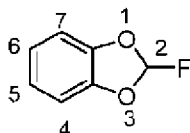
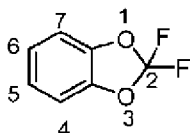


Бензофуранильный фрагмент может быть присоединен по любому одному из атомов углерода в положении 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

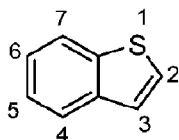
**[0055]** Термин «бензо[*d*][1,3]диоксолил» представляет следующий фрагмент:



Бензо[d][1,3]диоксилильный фрагмент может быть присоединен по любому одному из атомов углерода в положении 2, 4, 5, 6 или 7. В тех аспектах, в которых бензо[d][1,3]диоксилильный фрагмент замещен галогеном, предпочтительными являются следующие фрагменты:



**[0056]** Термин «бензотиофенил» представляет собой следующий фрагмент:



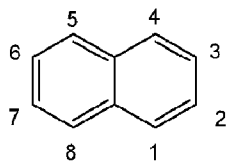
Бензотиофенильный фрагмент может быть присоединен по любому одному из атомов углерода в положении 2, 3, 4, 5, 6 или 7.

**[0057]** Термин «фенил» представляет собой следующую функциональную группу:



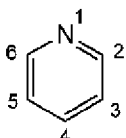
Фенильный фрагмент может быть присоединен по любому из атомов углерода.

**[0058]** Термин «нафталинил» (т. е., нафтил) представляет собой следующий фрагмент:



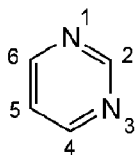
Нафталинильный фрагмент может быть присоединен по любому одному из атомов углерода в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8.

**[0059]** Термин «пиридил» представляет следующий фрагмент:



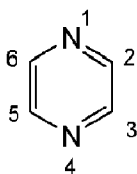
Пиридильный фрагмент может быть присоединен через любой один из атомов углерода в положении 2, 3, 4, 5 или 6.

**[0060]** Термин «пиримидинил» представляет следующий фрагмент:



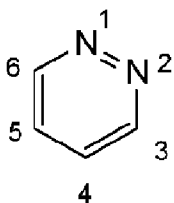
5 Пиримидинильный фрагмент может быть присоединена через любой один из атомов углерода в положении 2, 4, 5 или 6.

**[0061]** Термин «пиразинил» представляет следующий фрагмент:



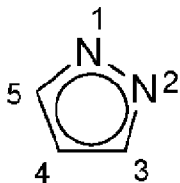
10 Пиразинильный фрагмент может быть присоединена через любой один из атомов углерода в положении 2, 3, 5 или 6.

**[0062]** Термин «пиридазинил» представляет следующий фрагмент:



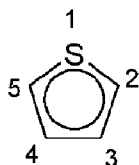
15 Пиридазинильный фрагмент может быть присоединена через любой один из атомов углерода в положении 3, 4, 5 или 6.

**[0063]** Термин «пиразолил» представляет следующий фрагмент:



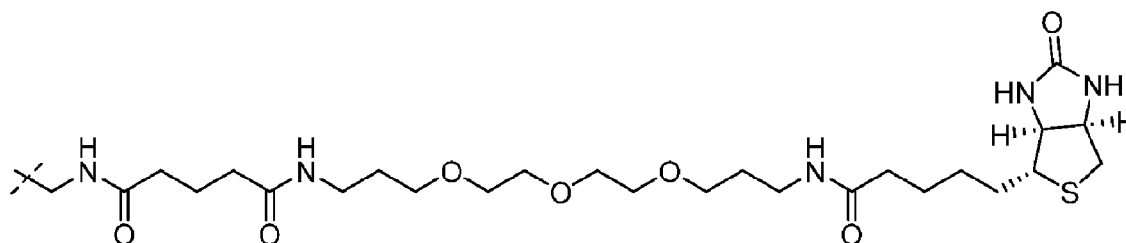
Пиразолильный фрагмент может быть присоединен через любой один из атомов углерода в положении 1, 2, 3, 4 или 5 атомов.

**[0064]** Термин «тиофенил» представляет следующий фрагмент.

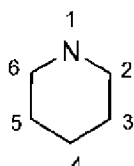


Тиофенильная группа может быть присоединена через любое из расположений 2, 3, 4 или 5 атомов углерода.

- [0065]** Термин «линкер-ПЭГ-биотин» относится к фрагменту, содержащему
- 5 -линкер-ПЭГ-CH<sub>2</sub>-NH-биотинил. Соединения в соответствии с настоящим изобретением, которые включают фрагмент линкер-PEG-биотин, могут применяться в соответствии с любым из способов, описанных в настоящем документе. Альтернативно, соединения по настоящему изобретению, которые содержат фрагмент
- линкер-ПЭГ-биотин, можно применять в качестве диагностических зондов.
- 10 в соответствии со способами, известными в данной области техники. Предпочтительные линкеры известны из уровня техники, при этом линкер -CH<sub>2</sub>-NHC(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-C(O)-NH-CH<sub>2</sub> является особенно предпочтительным. Предпочтительные ПЭГ-фрагменты содержат по меньшей мере два или три повторяющихся фрагмента -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-. Предпочтительным фрагментом
- 15 линкер-PEG-биотин является



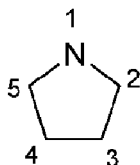
**[0066]** Термин «пиперидинил» представляет собой следующий фрагмент:



- 20 Когда пиперидинильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому одному из атомов в положении 1, 2, 3, 4, 5 или 6, как это допускается.

**[0067]** Термин «пирролидинил» представляет собой следующий фрагмент:





Когда пирролидинильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому одному из атомов в положении 1, 2, 3, 4 или 5, как это допускается.

5            **[0068]** Термин «оксазепанил» относится к 7-членному гетероциклоалкильному фрагменту, имеющему один атом азота в кольце и один атом кислорода в кольце.

Примеры включают 1,3-оксазепанильный и 1,4-оксазепанильный фрагменты



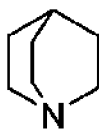
10            Когда оксазепанильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому атому углерода в кольце или по атому азота, как это допускается.

15            **[0069]** Термин «азиридилил» представляет 3-членный гетероциклоалкильный фрагмент, имеющий один атом азота в кольце. Когда азиридилильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому атому углерода в кольце или по атому азота, как это допускается.

20            **[0070]** Термин «азетидинил» представляет 4-членный гетероциклоалкильный фрагмент, имеющий один атом азота в кольце. Когда азетидинильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому атому углерода или по атому азота, как это допускается.

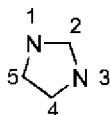
25            **[0071]** Термин «азепанил» представляет собой 7-членный гетероциклоалкильный фрагмент, имеющий один атом азота в кольце. Когда азепанильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому атому углерода или по атому азота, как это допускается.

25            **[0072]** Термин «хинуклидинил» представляет собой следующий фрагмент:



В раскрытии, когда хинуклидинильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен к соединению формулы (I) по любому одному из атомов углерода в кольце.

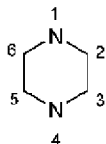
**[0073]** Термин «имидазолидинил» представляет собой следующий фрагмент:



5

Когда имидазолидинильный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому одному из атомов углерода в положении 1, 2, 3, 4 или 5, как допускается.

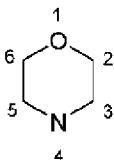
**[0074]** Термин «пиперазинил» представляет собой следующий фрагмент:



10

Когда пиперазинильный фрагмент является заместителем, он может быть присоединен по любому одному из положений 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов, как допускается.

**[0075]** Термин «морфолинил» представляет следующий фрагмент.



15

Когда морфолинийный фрагмент представляет собой заместитель, он может быть присоединен по любому одному из положений 2, 3, 4, 5 или 6 атомов.

**[0076]** Термин «тетрагидрофуранил» представляет собой 6-членный гетероциклоалкильный фрагмент, имеющий один атом кислорода в кольце.

Тетрагидропиранильный фрагмент может быть присоединен по любому атому углерода в кольце.

20

**[0077]** Термин «тетрагидрофуранил» представляет 5-членный гетероциклоалкильный фрагмент, имеющий один атом кислорода в кольце.

Тетрагидрофуранильный фрагмент может быть присоединен по любому атому углерода в кольце.

25

**[0078]** В контексте настоящего документа термин «соединение(-я) формулы (I)» включает такие соединения «формулы (I)», а также соединения любого подвида формулы (I).

**[0079]** «Фармацевтически приемлемый» означает одобренный или подлежащий одобрению законодательным учреждением федерального правительства или правительства штата или соответствующего учреждения в странах помимо США или приведенный в Фармакопее США или других общепризнанных фармакопеях с целью использования для животных и, более конкретно, для человека.

**[0080]** «Фармацевтически приемлемая соль» относится к соли соединения по настоящему изобретению, которая является фармацевтически приемлемой и которая обладает необходимой фармакологической активностью исходного соединения. В частности, такие соли являются нетоксичными, могут быть неорганическими или органическими кислотно-аддитивными солями или основно-аддитивными солями. В частности, такие соли включают: (1) соли присоединения кислоты, образованные из неорганических кислот, таких как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п.; или образованные с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 4-хлорбензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-толуолсульфоокислота, камфорсульфоновая кислота, 4-метилбицикло[2.2.2]-окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лауриловая серная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, муконовая кислота и тому подобное; или (2) соли образованные, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, замещен одним из ионов металла, например, иона щелочного металла, иона щелочноземельного элемента или иона алюминия; или координируется с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, N-метилглюкамин и т. п. Соли дополнительно включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и т. п.; и при этом соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных

органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, ацетат, малеат, оксалат и т. п.

**[0081]** «Фармацевтически приемлемое средство доставки» относится к разбавителю, адьюванту, эксципиенту или носителю, с помощью которого вводится соединение настоящего раскрытия изобретения. «Фармацевтически приемлемый эксципиент» означает вещество, которое является нетоксичным, биологически переносимым и иным образом биологически приемлемым для введения субъекту, такое как инертное вещество, добавленное в фармакологическую композицию или иным образом использованное в качестве несущей среды, носителя или разбавителя для облегчения введения агента и совместимое с ним. Примеры эксципиентов включают в себя карбонат кальция, фосфат кальция, различные сахара и типы крахмала, производные целлюлозы, желатин, растительные масла и полиэтиленгликоли.

**[0082]** «Субъект» включает в себя человека. В настоящем документе термины «человек», «пациент» и «субъект» применяют как взаимозаменяемые.

**[0083]** «Лечащий» или «лечение» любого заболевания или расстройства относится, в одном аспекте, к облегчению заболевания или расстройства (т. е. остановке или уменьшению развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов). В другом аспекте «лечащий» или «лечение» относится к улучшению по меньшей мере одного физического параметра, который может быть не различим субъектом. В еще одном аспекте «лечащий» или «лечение» относится к модуляции заболевания или расстройства либо физически (например, стабилизация различного симптома), физиологически (например, стабилизация физического параметра), либо и того, и другого. В еще одном аспекте «лечащий» или «лечение» относится к отсрочке начала заболевания или расстройства.

**[0084]** Термин «вводить», или «введенный», или «введение» относится к введению соединения(й) формулы (I) и их соответствующих сольватов или их фармацевтически приемлемых солевых форм, или их фармацевтических композиций субъекту любым способом, известным специалистам в данной области в свете настоящего описания, например, внутримышечным, подкожным, пероральным, внутривенным, кожным, интрамукозальным (например, в слизистую кишечника), интраназальным или внутрибрюшинным способом введения. В конкретных вариантах осуществления фармацевтическую композицию изобретения вводят субъекту перорально.

**[0085]** Термины «терапевтически эффективное количество» или «терапевтически эффективная доза» используются взаимозаменяемо и означают количество или дозу, достаточную для достижения желаемого терапевтического эффекта у пациентов, нуждающихся в таком лечении указанного заболевания, расстройства или состояния.

5 **[0086]** В настоящем документе термин «состояние» относится к любому заболеванию, синдрому или расстройству, выявленному или диагностированному исследователем, ветеринаром, врачом или другим клиническим специалистом, причем упомянутый исследователь, ветеринар, врач или другой клинический специалист устанавливает желательность получения биологической или медицинской ответной  
10 реакции в системе тканей животного, в частности в системе тканей млекопитающего или человека.

**[0087]** «Соединения по настоящему изобретению» и эквивалентные выражения предназначены для того, чтобы охватить соединения формулы (I), и в частности  
15 соединение формулы (III), как описано в настоящем документе, при этом указанное выражение включает в себя фармацевтически приемлемые соли и сольваты, например, гидраты, если это допустимо контекстом. Аналогичным образом ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены ли они сами или нет, предполагает включение их солей и сольватов, если это допустимо контекстом.

**[0088]** Используемый в настоящем документе термин «изотопный вариант»  
20 относится к соединению, которое содержит неестественные пропорции изотопов у одного или более атомов, которые входят в состав такого соединения. Например, «изотопный вариант» соединения может быть помечен радиометкой, т. е. содержать один или более нерадиоактивных изотопов, таких как, например, дейтерий ( $^2\text{H}$  или D), углерод-13 ( $^{13}\text{C}$ ), азот-15 ( $^{15}\text{N}$ ) и т. п. Следует понимать, что в соединении, в котором  
25 производится такая изотопная замена, следующие атомы, если они присутствуют, могут различаться, так что, например, любой атом водорода может представлять собой  $^2\text{H/D}$ , любой атом углерода может представлять собой  $^{13}\text{C}$  или любой атом азота может представлять собой  $^{15}\text{N}$ , и присутствие и размещение таких атомов может быть определено в рамках квалификации в данной области. Аналогичным образом настоящее  
30 раскрытие изобретения может включать в себя подготовку изотопных вариантов с радиоизотопами, в случае, например, если полученные соединения могут быть использованы для исследования распределения лекарственных средств и/или субстрата в тканях. Имеющие радиоактивную метку соединения настоящего раскрытия изобретения можно использовать в диагностических методах, таких как однофотонная

эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ). Радиоактивные изотопы тритий, т. е.  $^3\text{H}$ , и углерод-14, т. е.  $^{14}\text{C}$ , особенно подходят из-за простоты их включения и готовых средств обнаружения. Дополнительно могут быть получены соединения, замещенные позитрон-излучающими изотопами, например  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  и  $^{13}\text{N}$ , и они будут

5 подходящими для исследований способом позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецепторов в субстратах.

**[0089]** Все изотопные варианты соединений настоящего раскрытия изобретения, независимо от того являются ли они радиоактивными или нет, предназначены для того, чтобы охватываться объемом настоящего изобретения.

10 **[0090]** Кроме того, следует понимать, что соединения, которые имеют одну и ту же молекулярную формулу, но различаются по характеру или последовательности присоединения их атомов или расположению этих атомов в пространстве, называются «изомерами». Изомеры, которые различаются по расположению своих атомов в пространстве, называются «стереоизомерами», например, диастереомеры, энантиомеры

15 и атропоизомеры.

**[0091]** Стереоизомеры, которые не являются зеркальным отображением друг друга, называются «диастереомерами», а те из них, которые являются зеркальными отображениями, не совпадающими при наложении друг на друга, называются «энантиомерами». Если у соединения асимметричный центр, например оно связано с

20 четырьмя различными группами, возможна пара энантиомеров. Энантиомер может характеризоваться абсолютной конфигурацией его асимметричного центра и описываться правилами R- и S-последовательности Кана и Прелога или тем, как молекула вращает плоскость поляризованного света, и обозначаться как правовращающий или левовращающий изомер (т. е. как (+) или (-)-изомеры,

25 соответственно). Хиральное соединение может существовать либо в виде самостоятельного энантиомера, либо в виде их смеси. Смесь, содержащая равные доли энантиомеров, называется «рацемической смесью».

**[0092]** «Атропоизомеры» относятся к стереоизомерам, которые появляются в результате затрудненного вращения вокруг одинарной связи.

30 **[0093]** Термин «таутомеры» относится к соединениям, которые представляют собой взаимозаменяемые формы структуры определенного соединения и различаются по смещению атомов водорода и электронов. Таким образом, две структуры могут находиться в равновесии за счет перемещения  $\pi$ -электронов и атома (как правило, атома Н). Например, енолы и кетоны являются таутомерами, поскольку они быстро

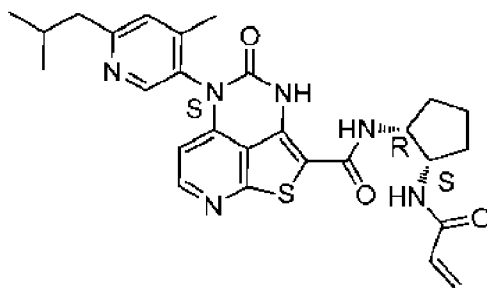
превращаются друг в друга при обработке кислотой или основанием. Другим примером таутомерии являются кисло- и нитроформы фенилнитрометана, которые аналогичным образом образуются путем обработки кислотой или основанием.

5 [0094] Таутомерные формы могут иметь отношение к достижению оптимальной химической активности и биологической активности интересующего соединения.

[0095] Соединения данного раскрытия изобретения могут иметь один или более асимметричных центров; таким образом, возможно получение таких соединений в качестве отдельных (*R*)- или (*S*)-стереоизомеров или их смесей.

10 [0096] Если не указано иное, описание или название конкретного соединения в описании и формуле изобретения включает в себя как отдельные энантиомеры, так и их смеси (рацемические или другие). В настоящем описании любая свободная валентность, возникающая при атоме углерода, кислорода или азота в любой описанной в настоящем документе структуре, указывает на присутствие атома водорода. Там, где в структуре находится хиральный центр, но для этого центра не показана конкретная стереохимия, оба энантиомера, отдельно или в виде смеси, охватываются такой структурой. Способы определения стереохимии и разделения стереоизомеров хорошо известны в данной области.

[0097] Настоящее изобретение направлено на применение соединения формулы (III):



(III)

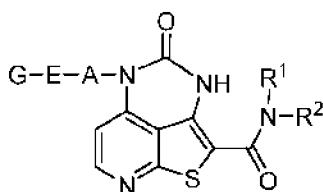
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Соединение формулы (III) также известно как

*N*-((1*R*,2*S*)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3*H*-1-тиа-3,5,8-триазаценафтилен-2-карбоксамид или соединение

25 формулы (III).

[0098] Настоящее изобретение также направлено на применение соединений формулы (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, полиморфов или сольватов;  
где

$R^1$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

- 5  $R^2$  выбирают из группы, состоящей из:  $C_{0-6}alk$ -циклоалкила необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из:  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ;  $NR^6R^7$ ; OH; CN; оксо;  $O-C_{1-6}alk$ ила; галогена;  $C_{1-6}alk$ ила;  $C_{1-6}alk$ галогеналкила;  $C_{1-6}alk-OH$ ;  $C_{3-6}alk$ циклоалкила;  $C_{1-6}alk$ кардила;  $SO_2C_{1-6}alk$ ила;  $SO_2C_{2-6}alk$ енила;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ ;
- 10  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk$ ила;  $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}alk$ ила;  $NR^8-C(O)-C_{3-6}alk$ циклоалкила;  $NR^8-C(O)H$ ;  $NR^8-C(O)-C_{3-6}alk$ циклоалкила;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk$ галогеналкила;  $NR^8-C(O)$ -алкинила;
- $NR^8-C(O)-C_{6-10}alk$ арила;  $NR^8-C(O)$ -гетероарила;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-CN$ ;
- 15  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}alk$ ила;  $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}alk$ ила;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alk$ ила, где  $C_{1-6}alk$ - необязательно замещен членом, выбранным из группы, состоящей из: OH,  $O-C_{1-6}alk$ ила,  $C_{1-6}alk$ ила, и  $NR^6R^7$ ; и  $NR^8-C(O)-C_{0-6}alk$ -гетероциклоалкила, причем  $C_{0-6}alk$  необязательно замещен оксо, и гетероциклоалкил необязательно замещен  $C_{1-6}alk$ илом;

причем каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из группы, состоящей из: H;  $C_{1-6}alk$ ила,  $C_{3-6}alk$ циклоалкила,  $C(O)H$  и CN;

20  $R^3$  выбирают из группы, состоящей из: H, CN, галогена,  $C_{1-6}alk$ галогеналкила и  $C_{1-6}alk$ ила;

каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбирают из группы, состоящей из: H;  $C_{0-6}alk-NR^6R^7$ ,  $C_{1-6}alk-OH$ ;  $C_{0-6}alk-C_{3-6}alk$ циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}alk$ илом; галогена;  $C_{1-6}alk$ ила;  $O-C_{1-6}alk$ ила;  $NR^6R^7$ ;  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alk$ ила;

25  $C_{1-6}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-6}alk$ ила;  $C_{0-6}alk$ -гетероциклоалкила, необязательно замещенного  $C(O)C_{1-6}alk$ илом или  $C_{1-6}alk$ илом;  $C_{1-6}alk-NHSO_2-C_{1-6}alk$ ила;  $C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}alk$ ила;

30  $NHC(O)-C_{1-6}alk$ ила; и линкер-PEG-биотина;



$R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

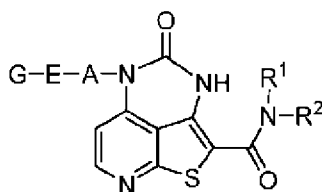
A выбирают из группы, состоящей из: связи; пиридила; фенила; нафталинила; пирименила; пиазанила; пиридазинила; бензо[d][1,3]диоксила, необязательно замещенного галогеном; бензотиофенила; и пиазолила; необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из:  $C_{1-6}$ алкила; галогена;  $SF_5$ ;  $OC_{1-6}$ алкила;  $C(O)-C_{1-6}$  алкила; и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

E выбирают из группы, состоящей из: O, связи,  $C(O)-NH$ ,  $CH_2$  и  $CH_2-O$ ;

G выбирают из группы, состоящей из: H;  $C_{3-6}$ циклоалкила; фенила; тиофенила;  $C_{1-6}$ алкила; пирименила; пиридила; пиридазинил; бензофуранил;  $C_{1-6}$ галогеналкил; гетероциклоалкил, содержащий гетероатом кислорода; фенил- $CH_2-O$ -фенил;  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкил;  $NR^6R^7$ ;  $SO_2C_{1-6}$ алкил; и OH; где фенил, пиридил, пиридазинил, бензофуранил или тиофенил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из: галогена;  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $OC_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $OC_{1-6}$ алкила, CN, OH,  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкила,  $C(O)-NR^6R^7$  и  $C(O)-C_{1-6}$ алкила; и

их стереоизомеров и изотопных вариантов; и их фармацевтически приемлемых солей.

**[0099]** Настоящее изобретение также направлено на применение соединений формулы (I):



(I)

или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, полиморфов или сольватов; где

$R^1$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил;

$R^1$  и  $R^2$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, которое представляет собой пирролидинильное кольцо или пиперидинильное кольцо;

при этом пирролидинильное кольцо или пиперидинильное кольцо, образованные в результате сочленения  $R^1$  и  $R^2$ , необязательно замещены 1, 2 или 3

заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из:  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$ ;  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ; OH; CN; оксо;  $\text{O-C}_{1-6}$ алкила;

галогена;  $\text{C}_{1-6}$ алкила;  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила;  $\text{C}_{1-6}\text{alk-OH}$ ;  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила;  $\text{C}_{1-6}$  алкарила;  $\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ алкила;

5  $\text{SO}_2\text{C}_{2-6}$  алкенила;  $\text{-NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-NR}^6\text{R}^7$ ;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}$ алкила;

$\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_{1-6}$ алкила;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{3-6}$ циклоалкила;  $\text{NR}^8\text{-C(O)H}$ ;

$\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}$ алкила;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{3-6}$  циклоалкила;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}$ галогеналкила;

$\text{NR}^8\text{-C(O)-алкинила}$ ;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{6-10}$  арила;  $\text{NR}^8\text{-C(O)- гетероарила}$ ;

$\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-CN}$ ;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-OH}$ ;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-SO}_2\text{-C}_{1-6}$ алкила;

10  $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_{1-6}$ алкила;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-NR}^6\text{R}^7$ ;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-O-C}_{1-6}$ алкила, где  $\text{C}_{1-6}\text{alk}$  необязательно замещен OH,  $\text{OC}_{1-6}$ алкилом или  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ; и

$\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{0-6}\text{alk-гетероциклоалкила}$ , причем  $\text{C}_{0-6}\text{alk}$  необязательно замещен оксо, и гетероциклоалкил необязательно замещен  $\text{C}_{1-6}$ алкилом;

причем каждый  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо выбирают из группы, состоящей из: H,

15  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $\text{C(O)H}$  и  $\text{-CN}$ ;

$\text{R}^3$  выбирают из группы, состоящей из: H, CN, галогена,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила и  $\text{C}_{1-6}$ алкила;

каждый из  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  независимо выбирают из группы, состоящей из: H;

$\text{C}_{0-6}\text{alk-NR}^6\text{R}^7$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{alk-OH}$ ;  $\text{C}_{0-6}\text{alk-C}_{3-6}$ циклоалкила, необязательно

20 замещенного  $\text{C}_{1-6}$ алкилом; галогена;  $\text{C}_{1-6}$ алкила;  $\text{-OC}_{1-6}$ алкила;

$\text{NR}^6\text{R}^7$ ;  $\text{C}_{1-6}\text{alk-O-C}_{1-6}$ алкила;

$\text{C}_{1-6}\text{alk-NH-C}_{0-6}\text{alk-O-C}_{1-6}$ алкила;  $\text{C}_{0-6}\text{alk-гетероциклоалкила}$ ,

необязательно замещенного  $\text{C(O)C}_{1-6}$ алкилом или  $\text{C}_{1-6}$ алкилом;

$\text{C}_{1-6}\text{alk-NHSO}_2\text{-C}_{1-6}$ алкила;

25  $\text{C}_{1-6}\text{alk-SO}_2\text{-C}_{1-6}$ алкила;  $\text{NHC(O)-C}_{1-6}$ алкила; или линкер-PEG-биотина;

$\text{R}^8$  представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}$ алкил;

A выбирают из группы, состоящей из: связи; пиридила; фенила; нафталинила;

пиримидинила;

пиразинила; пиридазинила; бензо[d][1,3]диоксила, необязательно замещенного

30 галогеном;

бензотиофенила; или пиразолила; необязательно замещенного 1, 2 или 3

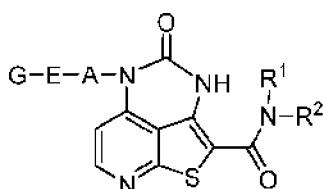
заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из  $\text{C}_{1-6}$ алкила,

галогена,  $\text{SF}_5$ ,  $\text{OC}_{1-6}$ алкила,  $\text{C(O)-C}_{1-6}$ алкила и  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила;

E выбирают из группы, состоящей из: O, связи,  $\text{C(O)-NH}$ ,  $\text{CH}_2$  и  $\text{CH}_2\text{-O}$ ;

G выбирают из группы, состоящей из: H; C<sub>3-6</sub>-циклоалкила; фенила; тиофенила; C<sub>1-6</sub>-алкила;  
 пиримидинила; пиридила; пиридазинил; бензофуранил; -C<sub>1-6</sub>-галогеналкила;  
 гетероциклоалкила, содержащего гетероатом кислорода; фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенила;  
 5 C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкила; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкил; или OH; причем фенил, пиридил,  
 пиридазинил, бензофуранил или тиофенил необязательно замещены 1, 2 или 3  
 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей  
 из: галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>1-6</sub>-галогеналкила, OC<sub>1-6</sub>-галогеналкила, C<sub>3-6</sub>-циклоалкила,  
 OC<sub>1-6</sub>алкила, CN, OH, C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкила, C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> и C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила; и  
 10 их стереоизомеров и изотопных вариантов; и  
 их фармацевтически приемлемых солей.

**[00100]** Настоящее изобретение также направлено на применение соединений формулы (I):



(I)

15 или их фармацевтически приемлемых солей, гидратов, полиморфов или сольватов;  
 где

R<sup>1</sup> представляет собой H;

R<sup>2</sup> выбирают из группы, состоящей из: CH<sub>2</sub>-циклогексила, где циклогексил

20 необязательно замещен OH; 3-гидроксиадамantan-1-ила; и C<sub>3-6</sub>-циклоалкила,  
 необязательно замещенного 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых  
 независимо выбирают из группы, состоящей из: OH, галогена, C<sub>1-6</sub>-алкила,  
 C<sub>1-6</sub>-галогеналкила, OC<sub>1-6</sub>алкила, CN, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, NR<sup>8</sup>-C(O)H, NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила,  
 NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>галогеналкила, NR<sup>8</sup>-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>алкила, NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>alk-OH,  
 25 NR<sup>8</sup>-C(O)-C<sub>1-6</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> и NR<sup>8</sup>-C(O)-C(R<sup>3</sup>)=CR<sup>4</sup>(R<sup>5</sup>); где

R<sup>3</sup> выбирают из группы, состоящей из: H, CN, галогена, C<sub>1-6</sub>-галогеналкила и  
 C<sub>1-6</sub>-алкила;

каждый из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> независимо выбирают из группы, состоящей из: H;

C<sub>0-6</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>3-6</sub>-циклоалкила;

гетероциклоалкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкилом; и  
-линкер-PEG-биотина;

каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из группы, состоящей из: H,  
 $C_{1-6}$ алкила, C(O)H и CN; и

5  $R^8$  представляет собой H;

или  $R^1$  и  $R^2$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  
пирролидинильное кольцо, необязательно замещенное  $NR^6R^7$ , причем каждый из  
 $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из группы, состоящей из H;  $C_{1-6}$ алкила;

10  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкила; и  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , причем  $R^3$  представляет собой  
H или CN,  $R^4$  представляет собой H, и  $R^5$  представляет собой H или циклопропил;

A выбирают из группы, состоящей из: пиридила; фенила; пиримидинила; пиазинила;  
пиридин-2(1H)-она; и пиридазинила; причем A необязательно замещен 1, 2 или 3  
заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей  
из: галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $OC_{1-6}$ алкила.

15 E выбирают из группы, состоящей из: O, связи и  $CH_2$ ;

G выбирают из группы, состоящей из: H; галогена;  $C_{1-6}$ алкила;  $C_{1-6}$ галогеналкила;

$NH(C_{1-6}$ алкила);  $C_{3-6}$ циклоалкила; фенила; пиримидинила; пиридила;  
пиридазинил; пиридин-2(1H)-он;

гетероциклоалкил, содержащий гетероатом кислорода; и фенил- $CH_2$ -O-фенила, причем  
20 -O-фенил замещен CN; где фенил, пиридил, пиридазинил, и пиридин-2(1H)-он  
необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых  
независимо выбирают из группы, состоящей из: галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  
 $C_{1-6}$ галогеналкила,  $OC_{1-6}$ галогеналкила и  $OC_{1-6}$ алкила; и их стереоизомеров или  
изотопных вариантов; и их фармацевтически приемлемых солей.

25 **[00101]** В соответствии с раскрытием изобретения  $R^1$  представляет собой H  
или  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых аспектах  $R^1$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, например, метил,  
этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил или трет-бутил. В предпочтительных  
аспектах  $R^1$  представляет собой H.

**[00102]** В соответствии с настоящим изобретением  $R^2$  представляет собой  
30  $C_{0-6}alk$ -циклоалкильный фрагмент, который может быть незамещенным. В других  
аспектах настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}alk$ -циклоалкильный  
фрагмент, замещенный 1, 2 или 3 заместителями, предпочтительно 1 или 2  
заместителями, более предпочтительно 1 заместителем. В тех аспектах, в которых  $R^2$   
представляет собой  $C_0 alk$ -циклоалкил, циклоалкил непосредственно присоединен к

соединению формулы (I) через связь. В тех аспектах, в которых  $R^2$  представляет собой  $C_{1-6}$  alk-циклоалкильный фрагмент, циклоалкильный фрагмент присоединен к соединению формулы (I) посредством алифатического линкера, имеющего 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода, где  $C_{1-6}$  alk включает, например,  $-CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)-$ ,  $CH(CH_3)-CH_2-$  и  $-C(CH_3)_2-$ . В предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{0-1}$  alk-циклоалкил, например  $C_0$ alk-циклоалкил (т. е. циклоалкил) или  $C_1$ alk-циклоалкил (т. е.  $CH_2$ -циклоалкил).

**[00103]** В предпочтительных аспектах циклоалкильный фрагмент  $R^2$  представляет собой 3-, 4-, 5-, 6- или 10-членный циклоалкил, предпочтительно 5- или 6-членный циклоалкил, причем 5-членный циклоалкил является наиболее предпочтительным.

**[00104]** В некоторых аспектах настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}$ alk-циклопропил, предпочтительно  $C_0$ alk-циклопропил или  $C_1$ alk-циклопропил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в данном документе. В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}$ alk-циклопропил, предпочтительно  $C_0$  alk-циклопропил или  $C_1$  alk-циклопропил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в данном документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в циклопропильном кольце.

**[00105]** В некоторых аспектах настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}$ alk-циклобутил, предпочтительно  $C_0$ alk-циклобутил или  $C_1$ alk-циклобутил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в данном документе. В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}$ alk-циклобутил, предпочтительно  $C_0$  alk-циклобутил или  $C_1$  alk-циклобутил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в данном документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в циклобутильном кольце.

**[00106]** В предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}$ alk-циклопентил, предпочтительно  $C_0$  alk-циклопентил или  $C_1$  alk-циклопентил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в данном документе. В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}$ alk-циклопентил, предпочтительно  $C_0$  alk-циклопентил или  $C_1$  alk-циклопентил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в данном документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в циклопентильном кольце.

**[00107]** В некоторых аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}alk$ -циклогексил, предпочтительно  $C_0 alk$ -циклогексил или  $C_1 alk$ -циклогексил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в данном документе. В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}alk$ -циклогексил, предпочтительно  $C_0 alk$ -циклогексил или  $C_1 alk$ -циклогексил, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в данном документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в циклогексильном кольце.

**[00108]** В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}alk$ -адамантанол, предпочтительно  $C_0 alk$ -адамантанол или  $C_1 alk$ -адамантанол, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, как указано в данном документе. В более предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{0-6}alk$ -адамантанол, предпочтительно  $C_0 alk$ -адамантанол или  $C_1 alk$ -адамантанол, замещенный 1 или 2 заместителями, как указано в данном документе. Заместители могут быть присоединены в любом положении в адамантильном кольце.

**[00109]** В соответствии с настоящим изобретением циклоалкил  $R^2$  может быть незамещенным. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен 1, 2 или 3 заместителями. В предпочтительных аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен, заместители могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ;  $NR^6R^7$ ; OH; CN; оксо;  $O-C_{1-6}alk$ ила; галогена;  $C_{1-6}alk$ ила;  $C_{1-6}галогеналкила$ ;  $C_{1-6}alk-OH$ ;  $C_{3-6}циклоалкила$ ;  $C_{1-6} алкарила$ ;  $SO_2C_{1-6}alk$ ила;  $SO_2C_2-балкенила$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}алкилом$ ;  $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}алкила$ ;  $NR^8-C(O)-C_{3-6}циклоалкила$ ;  $NR^8-C(O)H$ ;  $NR^8-C(O)-C_{3-6}циклоалкила$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}галогеналкила$ ;  $NR^8-C(O)-алкинила$ ;  $NR^8-C(O)-C_{6-10} арила$ ;  $NR^8-C(O)$ -гетероарила;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-CN$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}алкила$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}алкила$ , где  $C_{1-6}alk$  необязательно замещен OH,  $OC_{1-6}алкилом$  или  $NR^6R^7$ ;  $NR^8-C(O)-C_{0-6}alk$ -гетероциклоалкила, в котором  $-alk-$  необязательно замещен оксо, а гетероциклоалкил необязательно замещен  $C_{1-6}алкилом$ ; и при этом  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  являются такими, как определено в данном документе.

**[00110]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен оксо-фрагментом, например, одним оксо-фрагментом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен оксо-фрагментом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00111]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен галогеном, например, фтором, или хлором или бромом. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя галогенами, предпочтительно одним галогеном. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен галогеном, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00112]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен CN. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя CN, предпочтительно одним CN. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен CN, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00113]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен OH. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя OH, предпочтительно одним OH. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен OH, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00114]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^6R^7$ , в котором каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H;  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил; C(O)H; или CN. В предпочтительных аспектах каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H или  $-C_{1-6}$ алкил. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^6R^7$ , циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00115]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $C_{1-6}$  алкилом, например,  $C_{1-5}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-2}$ алкилом или  $C_1$ алкилом. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $C_{1-6}$ алкилами, предпочтительно одним  $C_{1-6}$ алкилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $C_{1-6}$ алкилом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00116]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $C_{1-6}alk-OH$ , например,  $C_{1-6}alk-OH$ ,  $C_{1-4}alk-OH$ ,  $C_{1-3}alk-OH$ ,  $C_{1-2}alk-OH$ , или  $C_1alk-OH$ , причем фрагмент  $-OH$  может быть присоединен к любому атому углерода в группе  $C_{1-6}alk$ , предпочтительно к  $\omega$  атому углерода. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $C_{1-6}alk-OH$ , предпочтительно одним  $C_{1-6}alk-OH$ . В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $C_{1-6}alk-OH$ , циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00117]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $OC_{1-6}alk$ илом, например,  $OC_{1-5}alk$ илом,  $OC_{1-4}alk$ илом,  $OC_{1-3}alk$ илом,  $OC_{1-2}alk$ илом или  $OC_1alk$ илом. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $OC_{1-6}alk$ илами, предпочтительно одним  $OC_{1-6}alk$ илом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $OC_{1-6}alk$ илом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00118]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $C_{3-6}$ циклоалкильным фрагментом, например, циклопропильным, циклобутильным, циклопентильным или циклогексильным фрагментом. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $C_{3-6}$ циклоалкилами, предпочтительно одним  $C_{3-6}$ циклоалкилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $C_{3-6}$ циклоалкилом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00119]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $C_{1-6}alk$ -арилом, например, бензилом (т. е.  $CH_2$ -фенилом). В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $C_{1-6}alk$ карилами, предпочтительно одним  $C_{1-6}alk$ карилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $C_{1-6}alk$ карилом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00120]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $SO_2C_{1-6}alk$ илом, например,  $SO_2C_{1-5}alk$ илом,  $SO_2C_{1-4}alk$ илом,  $SO_2C_{1-3}alk$ илом,  $SO_2C_{1-2}alk$ илом или  $SO_2C_1alk$ илом. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $SO_2C_{1-6}alk$ илами, предпочтительно одним  $SO_2C_{1-6}alk$ илом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $SO_2C_{1-6}alk$ илом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .



**[00121]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $SO_2C_{2-6}$ алкенилом, например,  $-SO_2C_{2-5}$ алкенилом,  $SO_2C_{2-4}$ алкенилом,  $SO_2C_{2-3}$ алкенилом или  $SO_2C_2$ алкенилом. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $SO_2C_{2-6}$ алкенилами, предпочтительно одним  $SO_2C_{2-6}$ алкенилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $SO_2C_{2-6}$ алкенилом, циклоалкильное кольцо  
5  
необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00122]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)H$ , где  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)H$ , предпочтительно одним  $NR^8-C(O)H$ . В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)H$ , циклоалкильное кольцо  
10  
необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .  
15

**[00123]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например,  $NR^8-C(O)-C_{1-5}$ алкилом,  $NR^8-C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $NR^8-C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $NR^8-C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $NR^8-C(O)-C_1$ алкилом, где  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}$ алкилами, предпочтительно одним  $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}$ алкилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкилом, циклоалкильное кольцо  
20  
необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .  
25

**[00124]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкилом, например,  $NR^8-C(O)$ -циклопропилом,  $NR^8-C(O)$ -циклобутилом,  $NR^8-C(O)$ -циклопентилом или  $NR^8-C(O)$ -циклогексиллом, где  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкилами, предпочтительно одним  $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкилом, циклоалкильное кольцо  
30  
необязательно может быть замещено одним или двумя

дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00125]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $C_{1-6}$ галогеналкилом, например,  $C_{1-5}$ галогеналкилом,  $C_{1-4}$ галогеналкилом,  $C_{1-3}$ галогеналкилом,  $C_{1-2}$ галогеналкилом или  $C_1$ галогеналкилом, включая  $CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$  и т. п. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $C_{1-6}$ галогеналкилами, предпочтительно одним  $C_{1-6}$ галогеналкилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $C_{1-6}$ галогеналкилом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00126]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкилом, например,  $NR^8-C(O)-C_{1-5}$ галогеналкилом,  $NR^8-C(O)-C_{1-4}$ галогеналкилом,  $NR^8-C(O)-C_{1-3}$ галогеналкилом,  $NR^8-C(O)-C_{1-2}$ галогеналкилом или  $NR^8-C(O)-C_1$ галогеналкилом, включая  $NR^8-C(O)-CF_3$ ,  $NR^8-C(O)-CH_2CH_2F$  и т. п., причем  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкилами, предпочтительно одним  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкилом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00127]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{2-6}$ алкинилом, например,  $NR^8-C(O)-C_{2-5}$ алкинилом,  $NR^8-C(O)-C_{2-4}$ алкинилом,  $NR^8-C(O)-C_{2-3}$ алкинилом или  $NR^8-C(O)-C_2$ алкинилом, где  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)-C_{2-6}$ алкинилами, предпочтительно одним  $NR^8-C(O)-C_{2-6}$ алкинилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{2-6}$ алкинилом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00128]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{6-10}$ арилом, например,  $NR^8-C(O)$ -фенилом или  $NR^8-C(O)$ -нафталинилом, где

$R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)-C_{6-10}$ арилами, предпочтительно одним  $NR^8-C(O)-C_{6-10}$ арилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{6-10}$ арилом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00129]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)$ -гетероарилом, например,  $NR^8-C(O)$ -пирролилом,  $NR^8-C(O)$ -тиенилом,  $NR^8-C(O)$ -оксазолилом,  $NR^8-C(O)$ -пиразолилом,  $NR^8-C(O)$ -пиридилом,  $NR^8-C(O)$ -пиримидинилом и т. п., где  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)$ -гетероарилами, предпочтительно одним  $NR^8-C(O)$ -гетероарилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)$ -гетероарилом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00130]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-CN$ , например,  $NR^8-C(O)-C_{1-5}alk-CN$ ,  $NR^8-C(O)-C_{1-4}alk-CN$ ,  $NR^8-C(O)-C_{1-3}alk-CN$ ,  $NR^8-C(O)-C_{1-2}alk-CN$  или  $NR^8-C(O)-C_1alk-CN$ , где  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-CN$ , предпочтительно одним  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-CN$ . В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-CN$ , циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00131]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ , например,  $NR^8-C(O)-C_{1-5}alk-OH$ ,  $NR^8-C(O)-C_{1-4}alk-OH$ ,  $NR^8-C(O)-C_{1-3}alk-OH$ ,  $NR^8-C(O)-C_{1-2}alk-OH$  или  $NR^8-C(O)-C_1alk-OH$ , где  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ , предпочтительно одним

$\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-OH}$ . В тех аспектах, в которых циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-OH}$ , циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

5           **[00132]**        В некоторых аспектах  $\text{R}^2$  циклоалкил замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{алкилом}$ , например,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-5}\text{alk-SO}_2\text{-C}_{1-5}\text{алкилом}$ ,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-4}\text{alk-SO}_2\text{-C}_{1-4}\text{алкилом}$ ,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-3}\text{alk-SO}_2\text{-C}_{1-3}\text{алкилом}$ ,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-2}\text{alk-SO}_2\text{-C}_{1-2}\text{алкилом}$  или  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_1\text{alk-SO}_2\text{-C}_1\text{алкилом}$ , где  $\text{R}^8$  представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ , например,  $\text{C}_{1-5}\text{алкил}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкил}$ ,  $\text{C}_{1-2}\text{алкил}$  или  $\text{C}_1\text{алкил}$ . В предпочтительных аспектах  $\text{R}^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен одним или двумя  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{алкилами}$ , предпочтительно одним  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{алкилом}$ . В тех аспектах, в которых циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-SO}_2\text{-C}_{1-6}\text{алкилом}$ , циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

15           **[00133]**        В некоторых аспектах циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_{1-6}\text{алкилом}$ , например,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_{1-5}\text{алкилом}$ ,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_{1-4}\text{алкилом}$ ,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_{1-3}\text{алкилом}$ ,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_{1-2}\text{алкилом}$  или  $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_1\text{алкилом}$ , где  $\text{R}^8$  представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ , например,  $\text{C}_{1-5}\text{алкил}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкил}$ ,  $\text{C}_{1-2}\text{алкил}$  или  $\text{C}_1\text{алкил}$ . В предпочтительных аспектах  $\text{R}^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен одним или двумя  $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_{1-6}\text{алкилами}$ , предпочтительно одним  $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_{1-6}\text{алкилом}$ . В тех аспектах, в которых циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-O-C}_{1-6}\text{алкилом}$ , циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

20           **[00134]**        В некоторых аспектах циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}\text{alk-NR}^6\text{R}^7$ , например,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-5}\text{alk-NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-4}\text{alk-NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-3}\text{alk-NR}^6\text{R}^7$ ,  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-2}\text{alk-NR}^6\text{R}^7$  или  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_1\text{alk-NR}^6\text{R}^7$ , где каждый из  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо представляет собой H;  $\text{C}_{1-6}$  алкил, например,  $\text{C}_{1-5}\text{алкил}$ ,  $\text{C}_{1-4}\text{алкил}$ ,  $\text{C}_{1-3}\text{алкил}$ ,  $\text{C}_{1-2}\text{алкил}$  или  $\text{C}_1\text{алкил}$ ;  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;  $\text{C(O)H}$  или  $\text{CN}$ . В предпочтительных аспектах каждый  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$ ; или  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, причем H и  $\text{C}_{1-6}\text{алкил}$  являются предпочтительными, и при этом H и  $\text{C}_{1-2}\text{алкил}$  являются более предпочтительными. В этих вариантах

осуществления циклоалкил  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил, например,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-2}$  алкил или  $C_1$  алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ , предпочтительно одним  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ . В тех

5 аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ , циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00135]** В некоторых аспектах  $R^2$  циклоалкил замещен

$NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alk$ илом, например,  $NR^8-C(O)-C_{1-5}alk-O-C_{1-5}alk$ илом,

10  $NR^8-C(O)-C_{1-4}alk-O-C_{1-4}alk$ илом,  $NR^8-C(O)-C_{1-3}alk-O-C_{1-3}alk$ илом,  $NR^8-C(O)-C_{1-2}alk-O-C_{1-2}alk$ илом или  $NR^8-C(O)-C_1alk-O-C_1alk$ илом, где  $R^8$  представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил, например,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-2}$  алкил или  $C_1$  алкил. В предпочтительных аспектах  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах, где циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alk$ илом, причем  $C_{1-6}alk$ - необязательно

15 замещен OH;  $OC_{1-6}alk$ илом, например,  $OC_{1-5}alk$ илом,  $OC_{1-4}alk$ илом,  $OC_{1-3}alk$ илом,  $OC_{1-2}alk$ илом или  $OC_1alk$ илом; или  $NR^6R^7$ , причем каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H;  $C_{1-6}$  алкил, например,  $C_{1-5}$  алкил,  $C_{1-4}$  алкил,  $C_{1-3}$  алкил,  $C_{1-2}$  алкил или  $C_1$  алкил;  $C_{3-6}$  циклоалкил;  $C(O)H$ ; или CN. В предпочтительных аспектах каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$  алкил; или  $C_{3-6}$  циклоалкил, причем H и

20  $C_{1-6}alk$  являются предпочтительными, и при этом H и  $C_{1-2}alk$  являются более предпочтительными. В некоторых аспектах  $C_{1-6}alk$ - в  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alk$ ильном фрагменте замещен OH. В некоторых аспектах  $C_{1-6}alk$ -замещен  $C_{1-6}$  алкилом, например,  $C_{1-5}alk$ илом,  $C_{1-4}alk$ илом,  $C_{1-3}alk$ илом,  $C_{1-2}alk$ илом или  $C_1alk$ илом. В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен одним или двумя  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alk$ илами,

25 предпочтительно одним  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alk$ илом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alk$ илом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $R^2$ .

**[00136]** В некоторых аспектах циклоалкил  $R^2$  замещен

30  $NR^8-C(O)-C_{0-6}alk$ -гетероциклоалкилом, например,  $NR^8-C(O)-C_{0-5}alk$ -гетероциклоалкилом,  $NR^8-C(O)-C_{0-4}alk$ -гетероциклоалкилом,  $NR^8-C(O)-C_{0-3}alk$ -гетероциклоалкилом,  $NR^8-C(O)-C_{0-2}alk$ -гетероциклоалкилом,  $NR^8-C(O)-C_{0-1}alk$ -гетероциклоалкилом,

$\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1\text{alk}}$ -гетероциклоалкилом, или  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{0\text{alk}}$ -гетероциклоалкилом, где  $\text{R}^8$  представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}$ алкил, например,  $\text{C}_{1-5}$ алкил,  $\text{C}_{1-4}$ алкил,  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{1-2}$ алкил или  $\text{C}_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $\text{R}^8$  представляет собой H.

Предпочтительные гетероциклоалкильные группы-заместители включают

5 тетрагидрофуранил, пиперидинил, пирролидинил и т. п. В предпочтительных аспектах циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6\text{alk}}$ -гетероциклоалкилом, причем  $\text{C}_{1-6\text{alk}}$ -необязательно замещен оксо. В некоторых аспектах, где циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{0-6\text{alk}}$ -гетероциклоалкилом, гетероциклоалкильный фрагмент-заместитель может быть не замещен или замещен  $\text{C}_{1-6}$ алкилом, например,  $\text{C}_{1-5}$ алкилом,  $\text{C}_{1-4}$ алкилом, 10  $\text{C}_{1-3}$ алкилом,  $\text{C}_{1-2}$ алкилом или  $\text{C}_1$ алкилом. В тех аспектах, в которых циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{C(O)-C}_{0-6\text{alk}}$ -гетероциклоалкилом, циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

[00137] В некоторых аспектах циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$ , 15 причем  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  и  $\text{R}^5$  описаны в настоящем документе, а  $\text{R}^8$  представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}$ алкил, например,  $\text{-C}_{1-5}$ алкил,  $\text{-C}_{1-4}$ алкил,  $\text{-C}_{1-3}$ алкил,  $\text{-C}_{1-2}$ алкил или  $\text{-C}_1$ алкил. В предпочтительных аспектах  $\text{R}^8$  представляет собой H. В таких аспектах  $\text{R}^3$  представляет собой H; CN; галоген;  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил; или  $\text{C}_{1-6}$ алкил. В некоторых аспектах  $\text{R}^3$  представляет собой H. В других аспектах  $\text{R}^3$  представляет собой CN. В других аспектах  $\text{R}^3$  20 представляет собой галоген, например F или Cl. В некоторых других аспектах  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил, например,  $\text{C}_{1-5}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-4}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-2}$ галогеналкил или  $\text{C}_1$ галогеналкил, включая  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$  и т. п. В некоторых дальнейших аспектах  $\text{R}^3$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$  алкил, например,  $\text{C}_{1-5}$ алкил,  $\text{C}_{1-4}$ алкил,  $\text{C}_{1-3}$ алкил,  $\text{C}_{1-2}$ алкил или  $\text{C}_1$ алкил. В тех аспектах, где циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$ , циклоалкильное кольцо необязательно может быть замещено 25 одним или двумя дополнительными заместителями, как определено в данном документе для заместителей  $\text{R}^2$ .

[00138] В предпочтительных аспектах циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$ ;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6\text{alk-NR}^6\text{R}^7}$ ;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}$ алкилом; или  $\text{NR}^6\text{R}^7$ . В 30 более предпочтительных аспектах циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C(R}^3\text{)=CR}^4\text{(R}^5\text{)}$ . В других предпочтительных аспектах циклоалкил  $\text{R}^2$  замещен  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6\text{alk-NR}^6\text{R}^7}$ ;  $\text{NR}^8\text{-C(O)-C}_{1-6}$ алкилом; или  $\text{NR}^6\text{R}^7$ ; причем каждый  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо представляет собой H или  $\text{C}_{1-6}$ алкил.

**[00139]** В некоторых предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $CH_2$ -циклогексил, где циклогексил необязательно замещен OH; 3-гидроксиадамantan-1-ил; или  $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из: OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $OC_{1-6}$ алкила, CN,  $NR^6R^7$ ,  $NR^8-C(O)H$ ,  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкила,  $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила,  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ ,  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$  и  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , где  $R^3$  выбирают из группы, состоящей из: H, CN, галогена,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $C_{1-6}$ алкила; каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо выбирают из группы, состоящей из: H;  $C_{0-6}alk-NR^6R^7$ ;  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкила;  $C_{3-6}$ циклоалкила; гетероциклоалкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$ алкилом; и -линкер-PEG-биотина; каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбирают из группы, состоящей из: H,  $C_{1-6}$ алкила,  $C(O)H$  и CN; и  $R^8$  представляет собой H. В некоторых аспектах  $R^2$  замещен 1 или 2 заместителями. В некоторых аспектах  $R^2$  замещен по меньшей мере одним заместителем, предпочтительно 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-6}$ галогеналкилом,  $OC_{1-6}$ алкилом и CN.

**[00140]** В некоторых предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $CH_2$ -циклогексил. В других предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $CH_2$ -циклогексил, причем циклогексил замещен OH.

**[00141]** В некоторых предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой 3-гидроксиадамantan-1-ил.

**[00142]** В других предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых других предпочтительных аспектах  $R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный 1, 2 или 3 заместителями. Эти заместители могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $OC_{1-6}$ алкила, CN,  $NR^6R^7$ ,  $NR^8-C(O)H$ ,  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкила,  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкила,  $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила,  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ ,  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$  и  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ .

**[00143]** В таких вариантах осуществления используют  $R^4$  и  $R^5$ , то есть таких аспектах, где циклоалкил  $R^2$  замещен  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , при этом каждый из  $R^4$  и  $R^5$  независимо представляет собой H; галоген;  $C_{0-6}alk-NR^6R^7$ ;  $C_{1-6}$ алкил;  $OC_{1-6}$ алкил;  $C_{0-6}alk-C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкилом;  $-C_{0-6}alk$ -гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C(O)C_{1-6}$ алкилом или  $-C_{1-6}$ алкилом;  $C_{1-6}alk-OH$ ;  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкил;  $C_{1-6}alk-NH-C_{0-6}alk-O-C_{1-6}$ алкил;

$C_{1-6}alk-NHSO_2-C_{1-6}alk$ ;  $-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}alk$ ;  $-NHC(O)-C_{1-6}alk$ ; или линкер-PEG-биотин.

**[00144]** В рамках настоящего описания двойная связь, находящаяся в  $-NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , может находиться в *Z*- или *E*-конфигурации.

5 **[00145]** В некоторых аспектах ни  $R^4$ , ни  $R^5$  не представляют собой H.

**[00146]** В наиболее предпочтительных аспектах каждый из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H.

10 **[00147]** В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой галоген, например F или Cl.

**[00148]** В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}alk$ , например,  $C_{1-5}alk$ ,  $C_{1-4}alk$ ,  $C_{1-3}alk$ ,  $C_{1-2}alk$  или  $C_1alk$ .

15 **[00149]** В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $OC_{1-6}alk$ , например,  $OC_{1-5}alk$ ,  $OC_{1-4}alk$ ,  $OC_{1-3}alk$ ,  $OC_{1-2}alk$  или  $OC_1alk$ .

20 **[00150]** В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В определенных из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $-C_{0-6}alk-C_{3-6}cycloalk$ , например,  $C_{0-5}alk-C_{3-5}cycloalk$ ,  $C_{0-4}alk-C_{3-4}cycloalk$ ,  $C_{0-3}alk-C_3cycloalk$ ,  $C_{0-2}alk-C_{3-6}cycloalk$ ,  $C_{0-1}alk-C_{3-6}cycloalk$ ,  $C_0alk-C_{3-6}cycloalk$  или  $C_1alk-C_{3-6}cycloalk$ . В некоторых аспектах циклоалкильный фрагмент замещен  $C_{1-6}alk$ , например,  $C_{1-5}alk$ ,  $C_{1-4}alk$ ,  $C_{1-3}alk$ ,  $C_{1-2}alk$  или  $C_1alk$ . Замещение может представлять собой спиро-замещение или замещение, не относящееся к спиро-замещению.

25 **[00151]** В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $C_{0-6}alk$ -гетероциклоалкил, например,  $C_{1-6}alk$ -гетероциклоалкил,  $C_{0-4}alk$ -гетероциклоалкил,  $C_{0-3}alk$ -гетероциклоалкил,  $C_{0-2}alk$ -гетероциклоалкил,  $C_{0-1}alk$ -гетероциклоалкил,  $C_1alk$ -гетероциклоалкил или  $C_0alk$ -гетероциклоалкил. В таких  
30 аспектах заместитель-гетероциклоалкил предпочтительно представляет собой кислородсодержащий гетероциклоалкил, например, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил или оксетанил. В других аспектах гетероциклоалкил представляет собой азотсодержащий гетероциклоалкил, например, пирролидинил, азиридилин или пиперидинил. В определенных из этих аспектов заместитель-гетероциклоалкил может



быть замещен C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C(O)-C<sub>1-5</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-4</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-3</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или C(O)-C<sub>1</sub>алкилом. В некоторых аспектах заместитель-гетероциклоалкил может быть замещен C<sub>1-6</sub> алкилом, например, C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом.

5           **[00152]**        В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>alk-OH, например, C<sub>1-5</sub>alk-OH, C<sub>1-4</sub>alk-OH, C<sub>1-3</sub>alk-OH, C<sub>1-2</sub>alk-OH или C<sub>1</sub>alk-OH. OH-фрагмент может быть присоединен к любому атому углерода в группе C<sub>1-6</sub>alk, предпочтительно к углероду CO.

10           **[00153]** В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>0-6</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, например, C<sub>0-5</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>0-4</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>0-3</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>0-2</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>0-1</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C<sub>1</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> или -C<sub>0</sub>alk-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, где каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H; C<sub>1-6</sub> алкил, например, C<sub>1-5</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>алкил; C<sub>3-6</sub>циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; C(O)H; или CN. В предпочтительных аспектах  
15           каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H; C<sub>1-6</sub>алкил; или -C<sub>3-6</sub>циклоалкил, более предпочтительно каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H или -C<sub>1-6</sub>алкил.

**[00154]**        В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В определенных из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкил, например, C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>alk-O-C<sub>1-4</sub>алкил,  
20           C<sub>1-3</sub>alk-O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>alk-O-C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>alk-O-C<sub>1</sub>алкил.

**[00155]**        В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В определенных из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>alk-NH-C<sub>0-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкил, например, C<sub>1-5</sub>alk-NH-C<sub>0-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкил,  
25           C<sub>1-4</sub>alk-NH-C<sub>0-6</sub>alk-O-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>alk-NH-C<sub>0-6</sub>alk-O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>alk-NH-C<sub>0-6</sub>alk-O-C<sub>1-2</sub>алкил, C<sub>1</sub>alk-NH-C<sub>0-6</sub>alk-O-C<sub>1</sub>алкил, C<sub>1-5</sub>alk-NH-C<sub>0-6</sub>alk-O-C<sub>1-5</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>alk-NH-C<sub>1-5</sub>alk-O-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>alk-NH-C<sub>1-4</sub>alk-O-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>alk-NH-C<sub>1-3</sub>alk-O-C<sub>1-2</sub>алкил, C<sub>1</sub>alk-NH-C<sub>1-2</sub>alk-O-C<sub>1</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>alk-NH-C<sub>0</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкил.

30           **[00156]** В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В определенных из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>alk-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>алкил, например, C<sub>1-5</sub>alk-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-5</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>alk-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>alk-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>alk-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>alk-NHSO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>алкил.

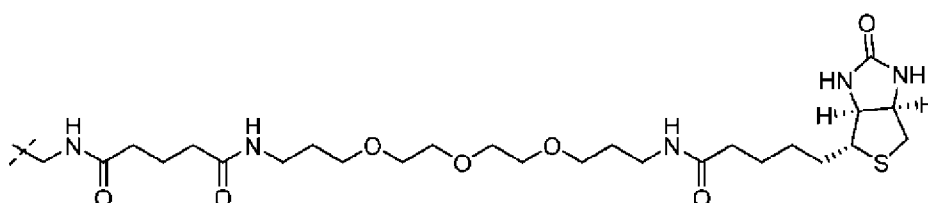
**[00157]**        В некоторых аспектах один из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой H. В определенных из этих аспектов другой из R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> представляет собой

$C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}alk$ ил, например,  $C_{1-5}alk-SO_2-C_{1-5}alk$ ил,  $C_{1-4}alk-SO_2-C_{1-4}alk$ ил,  $C_{1-3}alk-SO_2-C_{1-3}alk$ ил,  $C_{1-2}alk-SO_2-C_{1-2}alk$ ил или  $C_1alk-SO_2-C_1alk$ ил.

**[00158]** В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $NHC(O)-C_{1-6}alk$ ил, например,  $NHC(O)-C_{1-5}alk$ ил,  $NHC(O)-C_{1-4}alk$ ил,  $NHC(O)-C_{1-3}alk$ ил,  $NHC(O)-C_{1-2}alk$ ил или  $NHC(O)-C_1alk$ ил.

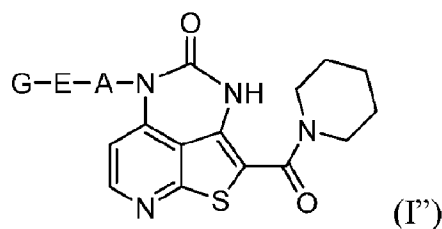
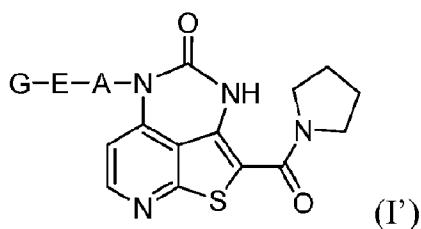
**[00159]** В некоторых аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H. В некоторых из этих аспектов другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой линкер-PEG-биотин, предпочтительно

10



**[00160]** В предпочтительных аспектах один из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H, и другой из  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}alk$ ил (например, метил, трет-бутил); циклоалкил (например, циклопропил);  $C_{1-6}alk-NR^6R^7$  (например,  $CH_2-NH_2$ ,  $CH_2-NHCH_3$ ,  $CH_2-N(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_2-NH_2$ ,  $C(CH_3)_2-NHCH_3$ ,  $C(CH_3)_2-N(CH_3)_2$ ;  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}alk$ ил (например,  $C(CH_3)_2-OCH_3$ ,  $C(CH_3)_2-OCH_2CH_3$ );  $C_{0-6}alk$ -гетероциклоалкил, замещенный  $C_{1-6}alk$ илом (например,  $-C(CH_3)-оксетанил$ ).

**[00161]** В некоторых аспектах или  $R^1$  и  $R^2$ , вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное кольцо, которое представляет собой пирролидинильное кольцо или пиперидинильное кольцо, например, соединения формулы (I)' или формулы (I)'':

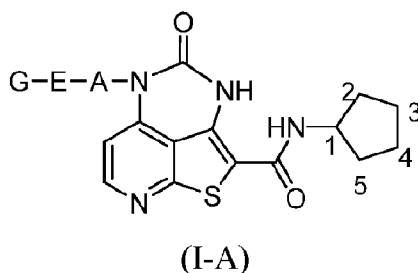


В таких аспектах кольцо, образованное путем сочленения  $R^1$  и  $R^2$ , может быть незамещенным. В некоторых аспектах кольцо, образованное путем сочленения  $R^1$  и  $R^2$ , замещено 1, 2 или 3 заместителями. В некоторых аспектах кольцо, образованное путем сочленения  $R^1$  и  $R^2$ , замещено 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1

25

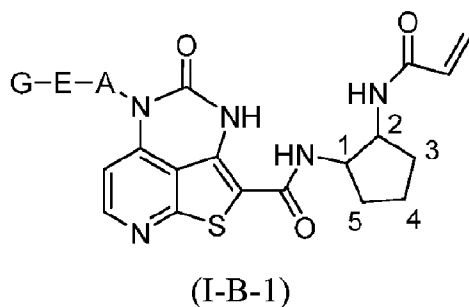
- заместителем. В тех аспектах, в которых кольцо, образованное путем сочленения  $R^1$  и  $R^2$ , является замещенным, при этом заместители могут быть независимо выбраны из группы, состоящей из  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ ;  $NR^6R^7$ ; OH; CN; оксо; O- $C_{1-6}$ алкила; галогена;  $C_{1-6}$ алкила;  $C_{1-6}$ галогеналкила;  $C_{1-6}alk-OH$ ;  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $C_{1-6}$  алкарила;
- 5  $SO_2C_{1-6}$ алкила;  $SO_2C_{2-6}$ алкенила;—
- $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ алкилом;  $NR^8-C(O)-O-C_{1-6}$ алкила;
- $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкила;  $NR^8-C(O)H$ ;  $NR^8-C(O)-C_{3-6}$ циклоалкила;
- $NR^8-C(O)-C_{1-6}$ галогеналкила;  $NR^8-C(O)$ -алкинила;  $NR^8-C(O)-C_{6-10}$  арила;
- $NR^8-C(O)$ -гетероарила;
- 10  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-CN$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-OH$ ;  $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-SO_2-C_{1-6}$ алкила;
- $NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-NR^6R^7$ ;  $-NR^8-C(O)-C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкила, причем  $C_{1-6}alk$  необязательно замещен  $-OH$ ,  $OC_{1-6}$ алкилом или  $NR^6R^7$ ;  $NR^8-C(O)-C_{0-6}alk$ -гетероциклоалкила, причем  $C_{0-6}alk$  необязательно замещен оксо, и гетероциклоалкила необязательно замещен  $C_{1-6}$ алкилом; и при этом  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^8$  такие, как определено в настоящем
- 15 документе.

**[00162]** Предпочтительным подвидом формулы (I) является соединение формулы (IA):

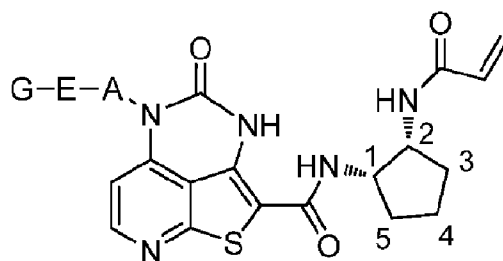


- где цикlopентильное кольцо замещено в положении 2 любым из заместителей  $R^2$ ,
- 20 определенных в данном документе.

**[00163]** Другими предпочтительными подвидами формулы (I) являются:



и



(I-B-2)

**[00164]** В рамках раскрытия изобретения А может представлять собой связь. Также в рамках описания изобретения А может представлять собой пиридил, фенил; нафталинил; пиримидинил; пиазинил; пиридазинил; бензо[d][1,3]диоксолил, необязательно замещенный галогеном; бензотиофенил; или пиазолил. Также в рамках описания изобретения А может представлять собой пиридил; фенил; пиримидинил; пиазинил; пиридин-2(1Н)-он или пиридазинил. Также в соответствии с настоящим изобретением любой из фрагментов А (за исключением связи) может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из C<sub>1-6</sub>алкила, например, C<sub>1-5</sub>алкила, C<sub>1-4</sub>алкила, C<sub>1-3</sub>алкила, C<sub>1-2</sub>алкила или C<sub>1</sub>алкила; галогена, например F или Cl; SF<sub>5</sub>; OC<sub>1-6</sub>алкила, например, OC<sub>1-5</sub>алкила, OC<sub>1-4</sub>алкила, OC<sub>1-6</sub>алкила, OC<sub>1-2</sub>алкила или OC<sub>1</sub>алкила; C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила, например, C(O)-C<sub>1-5</sub>алкила, C(O)-C<sub>1-4</sub>алкила, C(O)-C<sub>1-3</sub>алкила, C(O)-C<sub>1-2</sub>алкила или C(O)-C<sub>1</sub>алкила; и C<sub>1-6</sub> галогеналкила, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкила, C<sub>1-4</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-2</sub>галогеналкила или C<sub>1</sub>галогеналкила, включая CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и т. п. Предпочтительно А фрагменты могут замещаться 1, 2 или 3 заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и OC<sub>1-6</sub>алкила.

**[00165]** В некоторых аспектах А представляет собой пиридил. Пиридил может быть присоединен к любому соединению формулы I (или его подвиду) по любому атому углерода в кольце, но предпочтительно он присоединен по атому углерода в положении 2 или 3. Предпочтительно пиридил замещен одним или двумя заместителями, предпочтительно одним заместителем. Заместитель пиридила может быть присоединен по любому атому углерода в кольце пиридильного кольца. В таких вариантах осуществления, где пиридил присоединен к соединению формулы I по атому углерода в положении 3, заместитель предпочтительно присоединен к пиридилу в положении 2 или 4. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода

в кольце C<sub>1-6</sub> алкилом, например, C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце SF<sub>5</sub>. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце OC<sub>1-6</sub>алкилом, например, OC<sub>1-5</sub>алкилом, OC<sub>1-4</sub>алкилом, OC<sub>1-6</sub>алкилом, OC<sub>1-2</sub>алкилом или OC<sub>1</sub>алкилом. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-4</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-3</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или C(O)-C<sub>1</sub>алкилом. Пиридил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом, C<sub>1-3</sub>галогеналкилом, C<sub>1-2</sub>галогеналкилом или C<sub>1</sub>галогеналкилом, включая CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и т. п. Предпочтительные заместители, где А представляет собой пиридил, включают C<sub>1-6</sub>алкил, причем самым предпочтительным является C<sub>1</sub>алкил и более предпочтительным является один C<sub>1</sub>-алкильный заместитель. Другие предпочтительные заместители включают галоген, в частности F и Cl.

**[00166]** В некоторых аспектах А представляет собой фенил.

Предпочтительно фенил замещен одним или двумя заместителями, предпочтительно одним заместителем. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце -SF<sub>5</sub>. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце OC<sub>1-6</sub>алкилом, например, OC<sub>1-5</sub>алкилом, OC<sub>1-4</sub>алкилом, OC<sub>1-6</sub>алкилом, OC<sub>1-2</sub>алкилом или OC<sub>1</sub>алкилом. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C(O)-C<sub>1-5</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-4</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-3</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или C(O)-C<sub>1</sub>алкилом. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>1-2</sub>галогеналкилом или C<sub>1</sub>галогеналкилом, включая CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и т. п. Заместитель фенила может быть присоединен к любому атому углерода в кольце фенильного кольца, предпочтительно в орто-положении относительно точки присоединения фенильного фрагмента к соединению формулы (I). Предпочтительные заместители, где А представляет собой фенил, включают C<sub>1-6</sub>алкил, причем C<sub>1</sub>алкил

является наиболее предпочтительным. Другие предпочтительные заместители включают галоген, в частности F и Cl.

**[00167]** В некоторых аспектах A представляет собой нафталинил.

Предпочтительно нафталинил замещен одним или двумя заместителями,

5 предпочтительно одним заместителем. Фенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом. Нафталинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Нафталинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце SF<sub>5</sub>. Нафталинил может  
10 быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце OC<sub>1-6</sub>алкилом, например, OC<sub>1-5</sub>алкилом, OC<sub>1-4</sub>алкилом, OC<sub>1-3</sub>алкилом, OC<sub>1-2</sub>алкилом или OC<sub>1</sub>алкилом.

Нафталинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце

C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C(O)-C<sub>1-5</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-4</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-3</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или C(O)-C<sub>1</sub>алкилом. Нафталинил может быть замещен

15 C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом, C<sub>1-3</sub>галогеналкилом, C<sub>1-2</sub>галогеналкилом или C<sub>1</sub>галогеналкилом, включая CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и т. п. Нафталинил может быть присоединен по любому из его атомов углерода к соединению формулы (I). Заместитель нафталинила может быть присоединен к любому атому углерода в кольце нафталинильного кольца, предпочтительно в орто-положении  
20 относительно точки присоединения нафталинильного фрагмента к соединению формулы (I). Предпочтительные заместители, в которых A представляет собой нафталинил, включают C<sub>1-6</sub>алкил, причем C<sub>1</sub>алкил является наиболее предпочтительным. Другие предпочтительные заместители включают галоген, в частности F и Cl.

**[00168]** В некоторых аспектах A представляет собой пиримидинил.

Пиримидинил может быть присоединен к любому соединению формулы (I) (или ее подвиду) по любому атому углерода в кольце по любому атому углерода в кольце.

Предпочтительно пиримидинил замещен один или двумя заместителями,

предпочтительно одним заместителем. Пиримидинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом,  
30 C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом. Пиримидинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Пиримидинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце SF<sub>5</sub>. Пиримидинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце OC<sub>1-6</sub>алкилом, например,

ОС<sub>1-5</sub>алкилом, ОС<sub>1-4</sub>алкилом, ОС<sub>1-3</sub>алкилом, ОС<sub>1-2</sub>алкилом или ОС<sub>1</sub>алкилом.

Пиримидинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце С(О)-С<sub>1-6</sub>алкилом, например, С(О)-С<sub>1-5</sub>алкилом, С(О)-С<sub>1-4</sub>алкилом, С(О)-С<sub>1-3</sub>алкилом, С(О)-С<sub>1-2</sub>алкилом или С(О)-С<sub>1</sub>алкилом. Пиримидинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце С<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, С<sub>1-5</sub>галогеналкилом, С<sub>1-4</sub>галогеналкилом, С<sub>1-3</sub>галогеналкилом, С<sub>1-2</sub>галогеналкилом или С<sub>1</sub>галогеналкилом, включая CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и т. п. Предпочтительные заместители, где А представляет собой пиримидинил, включают С<sub>1-6</sub>алкил, причем С<sub>1</sub>алкил является наиболее предпочтительным. Другие предпочтительные заместители включают галоген, в частности F и Cl.

**[00169]** В некоторых аспектах А представляет собой пиразинил. Пиразинил может быть присоединен к любому из соединений формулы (I) (или ее подвиду) по любому атому углерода в кольце. Предпочтительно пиразинил замещен один или двумя заместителями, предпочтительно одним заместителем. Пиразинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце С<sub>1-6</sub>алкилом, например, С<sub>1-5</sub>алкилом, С<sub>1-4</sub>алкилом, С<sub>1-3</sub>алкилом, С<sub>1-2</sub>алкилом или С<sub>1</sub>алкилом. Пиразинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Пиразинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце SF<sub>5</sub>. Пиразинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце ОС<sub>1-6</sub>алкилом, например, ОС<sub>1-5</sub>алкилом, ОС<sub>1-4</sub>алкилом, ОС<sub>1-3</sub>алкилом, ОС<sub>1-2</sub>алкилом или ОС<sub>1</sub>алкилом. Пиразинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце С(О)-С<sub>1-6</sub>алкилом, например, С(О)-С<sub>1-5</sub>алкилом, С(О)-С<sub>1-4</sub>алкилом, С(О)-С<sub>1-3</sub>алкилом, С(О)-С<sub>1-2</sub>алкилом или С(О)-С<sub>1</sub>алкилом. Пиразинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце С<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, С<sub>1-5</sub>галогеналкилом, С<sub>1-4</sub>галогеналкилом, С<sub>1-3</sub>галогеналкилом, С<sub>1-2</sub>галогеналкилом или С<sub>1</sub>галогеналкилом, включая CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и т. п. Предпочтительные заместители, в которых А представляет собой пиразинил, включают С<sub>1-6</sub>алкил, причем С<sub>1</sub>алкил является наиболее предпочтительным. Другие предпочтительные заместители включают галоген, в частности F и Cl.

**[00170]** В некоторых аспектах А представляет собой пиридазинил. Пиридазинил может быть присоединен к любому из соединений формулы (I) (или ее подвиду) по любому атому углерода в кольце. Предпочтительно пиридазинил замещен одним или двумя заместителями, предпочтительно одним заместителем. Пиридазинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце С<sub>1-6</sub>алкилом,

например, C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом.

Пиридазинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F или Cl. Пиридазинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце SF<sub>5</sub>. Пиридазинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце ОС<sub>1-6</sub>алкилом, например, ОС<sub>1-5</sub>алкилом, ОС<sub>1-4</sub>алкилом, ОС<sub>1-3</sub>алкилом, ОС<sub>1-2</sub>алкилом или ОС<sub>1</sub>алкилом. Пиридазинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-4</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-3</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или C(O)-C<sub>1</sub>алкилом. Пиридазинил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом, C<sub>1-3</sub>галогеналкилом, C<sub>1-2</sub>галогеналкилом или C<sub>1</sub>галогеналкилом, включая CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и т. п. Предпочтительные заместители, в которых А представляет собой пиридазинил, включают C<sub>1-6</sub>алкил, причем C<sub>1</sub>алкил является наиболее предпочтительным. Другие предпочтительные заместители включают галоген, в частности F и Cl.

**[00171]** В некоторых аспектах А представляет собой

бензо[d][1,3]диоксолил. Бензо[d][1,3]диоксолил может быть присоединен к любому из соединений формулы (I) (или ее подвиду) по любому атому углерода в кольце.

Бензо[d][1,3]диоксолил может быть не замещен или может быть замещен одним или

двумя галогенами, предпочтительно F. Предпочтительно бензо[d][1,3]диоксолил

замещен одним или двумя другими заместителями. Бензо[d][1,3]диоксолил может быть

замещен при любом доступном атоме углерода в кольце C<sub>1-6</sub>алкилом, например,

C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом.

Бензо[d][1,3]диоксолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в

кольце галогеном, например, F или Cl. Бензо[d][1,3]диоксолил может быть замещен при

любом доступном атоме углерода в кольце -SF<sub>5</sub>. Бензо[d][1,3]диоксолил может быть

замещен при любом доступном атоме углерода в кольце ОС<sub>1-6</sub>алкилом, например,

ОС<sub>1-5</sub>алкилом, ОС<sub>1-4</sub>алкилом, ОС<sub>1-3</sub>алкилом, ОС<sub>1-2</sub>алкилом или ОС<sub>1</sub>алкилом.

Бензо[d][1,3]диоксолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в

кольце C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C(O)-C<sub>1-5</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-4</sub>алкилом,

C(O)-C<sub>1-3</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или C(O)-C<sub>1</sub>алкилом. Бензо[d][1,3]диоксолил

может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце

C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом,



$C_{1-6}$ галогеналкилом,  $C_{1-2}$ галогеналкилом или  $C_1$ галогеналкилом, включая  $CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$  и т. п.

**[00172]** В некоторых аспектах А представляет собой бензотиофенил.

Бензотиофенил может быть присоединен к любому из соединений формулы (I) (или ее  
5 подвиду) по любому атому углерода в кольце. Предпочтительно бензотиофенил  
замещен одним или двумя заместителями, предпочтительно одним заместителем.  
Бензотиофенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  
 $C_{1-6}$ алкилом, например,  $C_{1-5}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-2}$ алкилом или  
 $C_1$ алкилом. Бензотиофенил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в  
10 кольце галогеном, например, F или Cl. Бензотиофенил может быть замещен при любом  
доступном атоме углерода в кольце  $SF_5$ . Бензотиофенил может быть замещен при любом  
доступном атоме углерода в кольце  $OC_{1-6}$ алкилом, например,  $OC_{1-5}$ алкилом,  
 $OC_{1-4}$ алкилом,  $OC_{1-3}$ алкилом,  $OC_{1-2}$ алкилом или  $OC_1$ алкилом. Бензотиофенил может  
быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $C(O)-C_{1-6}$ алкилом,  
15 например,  $C(O)-C_{1-5}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-2}$ алкилом  
или  $C(O)-C_1$ алкилом. Бензотиофенил может быть замещен при любом доступном атоме  
углерода в кольце  $C_{1-6}$ галогеналкилом, например,  $C_{1-5}$ галогеналкилом,  
 $C_{1-4}$ галогеналкилом,  $C_{1-6}$ галогеналкилом,  $C_{1-2}$ галогеналкилом или  $C_1$ галогеналкилом,  
включая  $CF_3$ ,  $CH_2CH_2F$  и т. п.

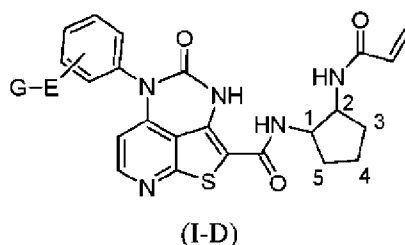
**[00173]** В некоторых аспектах А представляет собой пиразолил. Пиразолил

может быть присоединен к любому из соединений формулы (I) (или ее подвиду) по  
любом атому углерода в кольце. Предпочтительно пиразолил замещен одним или  
двумя заместителями, предпочтительно одним заместителем. Пиразолил может быть  
замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $C_{1-6}$ алкилом, например,  
25  $C_{1-5}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-2}$ алкилом или  $C_1$ алкилом. Пиразолил может  
быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце галогеном, например, F  
или Cl. Пиразолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  
 $SF_5$ . Пиразолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  
 $OC_{1-6}$ алкилом, например,  $OC_{1-5}$ алкилом,  $OC_{1-4}$ алкилом,  $OC_{1-3}$ алкилом,  $OC_{1-2}$ алкилом или  
30  $OC_1$ алкилом. Пиразолил может быть замещен при любом доступном атоме углерода в  
кольце  $C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например,  $C(O)-C_{1-5}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  
 $C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $C(O)-C_1$ алкилом. Пиразолил может быть  
замещен при любом доступном атоме углерода в кольце  $C_{1-6}$ галогеналкилом, например,

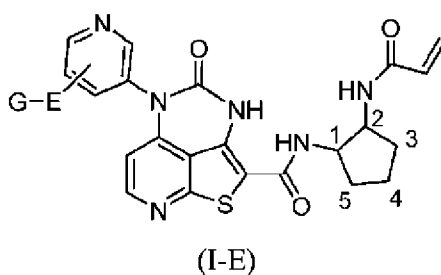
C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом, C<sub>1-3</sub>галогеналкилом, C<sub>1-2</sub>галогеналкилом или C<sub>1</sub>галогеналкилом, включая CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и т. п.

**[00174]** В предпочтительных аспектах А представляет собой незамещенный или замещенный фенильный, пиридинильный, пиримидильный или пиразинильный фрагмент, причем пиридинильный является особенно предпочтительным. В тех аспектах, в которых фенильный, пиридинильный, пиримидильный или пиразинильный фрагмент замещен, предпочтительные заместители включают C<sub>1-6</sub>алкил (например, метил) и галоген (например, F или Cl).

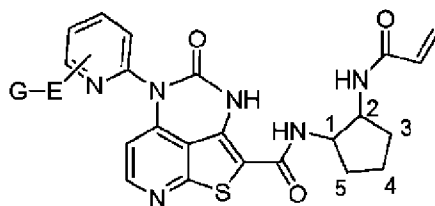
**[00175]** Дополнительными предпочтительными подвидами формулы (I) являются:



в котором фенильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.



в котором пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.



(I-F)

в котором пиридинный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

**[00176]** В соответствии с настоящим изобретением E представляет собой O, связь, C(O)-NH, CH<sub>2</sub> или CH<sub>2</sub>-O. Фрагмент E может быть присоединен по любому доступному атому углерода во фрагменте A. Фрагмент E может быть присоединен по любому доступному атому углерода в фрагменте G.

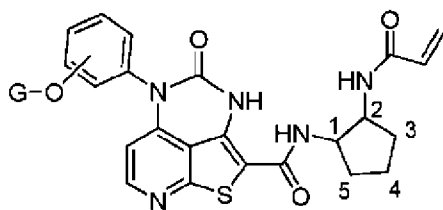
**[00177]** В некоторых аспектах E представляет собой O, связь или CH<sub>2</sub>. В предпочтительных аспектах E представляет собой O. В других предпочтительных аспектах E представляет собой связь.

**[00178]** В некоторых аспектах настоящего изобретения E представляет собой -C(O)-NH, где фрагмент A-E-G представляет собой A-C(O)-NH-G.

**[00179]** В других аспектах настоящего раскрытия изобретения E представляет собой CH<sub>2</sub>.

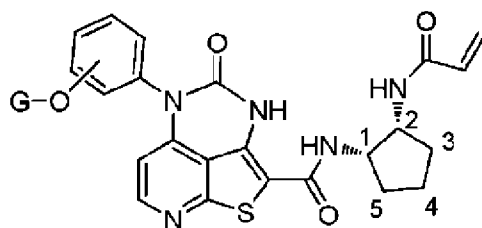
**[00180]** В некоторых других аспектах настоящего изобретения E представляет собой CH<sub>2</sub>-O, где фрагмент A-E-G представляет собой A-CH<sub>2</sub>-O-G.

**[00181]** Дополнительные предпочтительные подвиды формулы (I) включают в себя те,



(I-G-1)

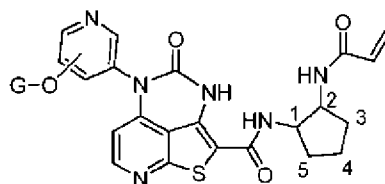
в которых фенильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.



(I-G-2)

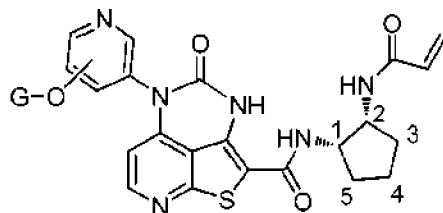
в которых фенильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

5



(I-H-1)

в которых пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

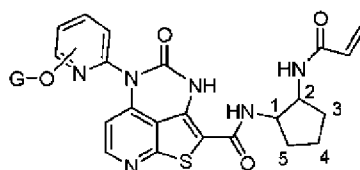


(I-H-2)

10

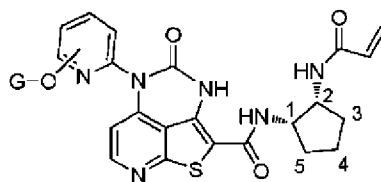
в которых пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

15



(I-J-1)

в которых пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

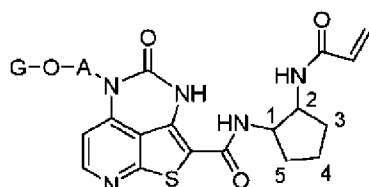


(I-J-2)

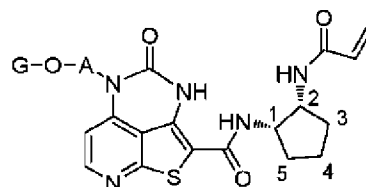
5

в которых пиридинильный фрагмент может быть не замещен или замещен 1 или 2 заместителями при любом доступном атоме углерода.

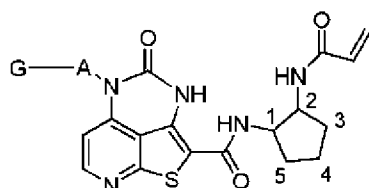
**[00182]** Другими предпочтительными подвидами формулы (I) являются:



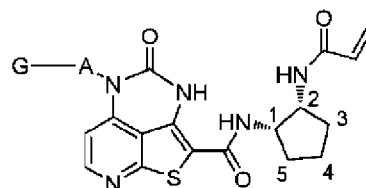
(I-K-1)



(I-K-2)



(I-L-1)



(I-L-2)

**[00183]** В соответствии с настоящим изобретением G представляет собой H; галоген; C<sub>1-6</sub>алкил; C<sub>1-6</sub>галогеналкил; NH(C<sub>1-6</sub>алкил); C<sub>3-6</sub>циклоалкил; фенил; пиримидинил; пиридил; пиридазинил; пиридин-2(1H)-он; гетероциклоалкил, содержащий гетероатом кислорода; и фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенил, причем -O-фенил замещен CN; причем фенил; пиридил; пиридазинил; и пиридин-2(1H)-он необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из: галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, OC<sub>1-6</sub>галогеналкила и OC<sub>1-6</sub>алкила,

**[00184]** Также в соответствии с настоящим изобретением G представляет собой H; C<sub>3-6</sub>циклоалкил; фенил; тиофенил; C<sub>1-6</sub>алкил; пиримидинил; пиридил; пиридазинил; бензофуранил; C<sub>1-6</sub>галогеналкил; гетероциклоалкил, содержащий гетероатом кислорода; фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенил; C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкил; NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; SO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>алкил; или OH; причем фенил,

20

пиридил; пиридазинил, пиримидинил; бензофуранил; или тиофенил необязательно замещены 1, 2 или 3 заместителями, каждый из которых независимо выбирают из группы, состоящей из: галогена; C<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-6</sub>галогеналкила; OC<sub>1-6</sub>галогеналкила; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; OC<sub>1-6</sub>алкила; CN; OH; C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкила; C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; и C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила.

**[00185]** В некоторых аспектах G представляет собой H.

**[00186]** В других аспектах G представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

**[00187]** В некоторых аспектах G представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил, например, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>алкил.

**[00188]** В некоторых аспектах G представляет собой C<sub>1-6</sub> галогеналкил, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкил, C<sub>1-4</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-2</sub>галогеналкил или C<sub>1</sub>галогеналкил, включая CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F и т. п.

**[00189]** В других аспектах G представляет собой гетероциклоалкил, который содержит гетероатом, представляющий собой атом кислорода, например, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил или оксетанил.

**[00190]** В предпочтительных аспектах G представляет собой фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенил. В таких аспектах фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенил может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; C<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-6</sub>галогеналкила; OC<sub>1-6</sub>галогеналкила; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; OC<sub>1-6</sub>алкила; CN; OH; C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкила; C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; и C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила. Одно или оба фенильных кольца фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенильного фрагмента могут быть замещены галогеном, например F или Cl. Одно или оба фенильных кольца фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенильного фрагмента могут быть замещены C<sub>1-6</sub> алкилом, например, C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом. Одно или оба фенильных кольца фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенильного фрагмента могут быть замещены C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>1-2</sub>галогеналкилом или C<sub>1</sub>галогеналкилом. Одно или оба фенильных кольца фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенильного фрагмента могут быть замещены OC<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, OC<sub>1-5</sub>галогеналкилом, OC<sub>1-4</sub>галогеналкилом, OC<sub>1-3</sub>галогеналкилом, OC<sub>1-2</sub>галогеналкилом или OC<sub>1</sub>галогеналкилом. Одно или оба фенильных кольца фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенильного фрагмента могут быть замещены C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, например, циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или циклогексилем. Одно или оба фенильных кольца фенил-CH<sub>2</sub>-O-фенильного фрагмента

могут быть замещены ОС<sub>1-6</sub>алкилом, например, ОС<sub>1-5</sub>алкилом, ОС<sub>1-4</sub>алкилом, ОС<sub>1-3</sub>алкилом, ОС<sub>1-2</sub>алкилом или ОС<sub>1</sub>алкилом. Одно или оба фенильных кольца фенил-СН<sub>2</sub>-О-фенильного фрагмента могут быть замещены CN. Одно или оба фенильных кольца фенил-СН<sub>2</sub>-О-фенильного фрагмента могут быть замещены ОН. Одно или оба фенильных кольца фенил-СН<sub>2</sub>-О-фенильного фрагмента могут быть замещены С<sub>1-6</sub>alk-О-С<sub>1-6</sub>алкилом, например, С<sub>1-6</sub>alk-О-С<sub>1-6</sub>алкилом, С<sub>1-4</sub>alk-О-С<sub>1-4</sub>алкилом, С<sub>1-3</sub>alk-О-С<sub>1-3</sub>алкилом, С<sub>1-2</sub>alk-О-С<sub>1-2</sub>алкилом или С<sub>1</sub>alk-О-С<sub>1</sub>алкилом. Одно или оба фенильных кольца фенил-СН<sub>2</sub>-О-фенильного фрагмента могут быть замещены С(О)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, где каждый R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо предпочтительно представляют собой Н, С<sub>1-6</sub>алкил, например, С<sub>1-5</sub>алкил, С<sub>1-4</sub>алкил, С<sub>1-3</sub>алкил, С<sub>1-2</sub>алкил или С<sub>1</sub>алкил; или С<sub>3-6</sub>циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Более предпочтительно каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой Н или С<sub>1-6</sub>алкил, например, С<sub>1-5</sub>алкил, С<sub>1-4</sub>алкил, С<sub>1-3</sub>алкил, С<sub>1-2</sub>алкил или С<sub>1</sub>алкил. Одно или оба фенильных кольца фенил-СН<sub>2</sub>-О-фенильного фрагмента могут быть замещены С(О)-С<sub>1-6</sub>алкилом, например, С(О)-С<sub>1-5</sub>алкилом, С(О)-С<sub>1-4</sub>алкилом, С(О)-С<sub>1-3</sub>алкилом, С(О)-С<sub>1-2</sub>алкилом или С(О)-С<sub>1</sub>алкилом.

**[00191]** В некоторых аспектах G представляет собой С<sub>1-6</sub>alk-О-С<sub>1-6</sub>алкил, например, С<sub>1-6</sub>alk-О-С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>1-4</sub>alk-О-С<sub>1-4</sub>алкил, С<sub>1-3</sub>alk-О-С<sub>1-3</sub>алкил, С<sub>1-2</sub>alk-О-С<sub>1-2</sub>алкил или С<sub>1</sub>alk-О-С<sub>1</sub>алкил.

**[00192]** В других аспектах G представляет собой NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, причем каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой Н; С<sub>1-6</sub>алкил; С<sub>3-6</sub>циклоалкил; С(О)Н или CN. В таких аспектах каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо предпочтительно представляет собой Н; С<sub>1-6</sub> алкил, например, С<sub>1-5</sub>алкил, С<sub>1-4</sub>алкил, С<sub>1-3</sub>алкил, С<sub>1-2</sub>алкил или С<sub>1</sub>алкил; или С<sub>3-6</sub>циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Более предпочтительно каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой Н или С<sub>1-6</sub>алкил, например, С<sub>1-5</sub>алкил, С<sub>1-4</sub>алкил, С<sub>1-3</sub>алкил, С<sub>1-2</sub>алкил или С<sub>1</sub>алкил.

**[00193]** В некоторых аспектах G представляет собой SO<sub>2</sub>С<sub>1-6</sub>алкил, например, SO<sub>2</sub>С<sub>1-5</sub>алкил, SO<sub>2</sub>С<sub>1-4</sub>алкил, SO<sub>2</sub>С<sub>1-3</sub>алкил, SO<sub>2</sub>С<sub>1-2</sub>алкил или SO<sub>2</sub>С<sub>1</sub>алкил.

**[00194]** В некоторых аспектах G представляет собой ОН.

**[00195]** В предпочтительных аспектах G представляет собой фенил. В таких аспектах фенил может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; С<sub>1-6</sub>алкила; С<sub>1-6</sub>галогеналкила; ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила; С<sub>3-6</sub>циклоалкила; ОС<sub>1-6</sub>алкила; CN; ОН;

$C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкила;  $C(O)-NR^6R^7$ ; и  $C(O)-C_{1-6}$ алкила. Фенил может быть замещен галогеном, например F или Cl. Фенил может быть замещен  $C_{1-6}$  алкилом, например,  $C_{1-5}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-2}$ алкилом или  $C_1$ алкилом. Фенил может быть замещен  $C_{1-6}$ галогеналкилом, например,  $C_{1-5}$ галогеналкилом,  $C_{1-4}$ галогеналкилом,  $C_{1-3}$ галогеналкилом,  $C_{1-2}$ галогеналкилом или  $C_1$ галогеналкилом. Фенил может быть замещен  $OC_{1-6}$ галогеналкилом, например,  $OC_{1-5}$ галогеналкилом,  $OC_{1-4}$ галогеналкилом,  $OC_{1-6}$ галогеналкилом,  $OC_{1-2}$ галогеналкилом или  $OC_1$ галогеналкилом. Фенил может быть замещен  $C_{3-6}$ циклоалкилом, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Фенил может быть замещен  $OC_{1-6}$ алкилом, например,  $OC_{1-5}$ алкилом,  $OC_{1-4}$ алкилом,  $OC_{1-3}$ алкилом,  $OC_{1-2}$ алкилом или  $OC_1$ алкилом. Фенил может быть замещен CN. Фенил может быть замещен OH. Фенил может быть замещен  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкилом, например,  $C_{1-5}alk-O-C_{1-5}$ алкилом,  $C_{1-4}alk-O-C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-3}alk-O-C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-2}alk-O-C_{1-2}$ алкилом или  $C_1alk-O-C_1$ алкилом. Фенил может быть замещен  $C(O)-NR^6R^7$ , причем каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо предпочтительно представляет собой H;  $C_{1-6}$  алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил; или  $C_{3-6}$ циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Более предпочтительно каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. Фенил может быть замещен  $C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например,  $C(O)-C_{1-5}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $C(O)-C_1$ алкилом.

**[00196]** В некоторых аспектах G представляет собой пиридил. В некоторых аспектах пиридил может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена;  $C_{1-6}$ алкила;  $C_{1-6}$ галогеналкила;  $OC_{1-6}$ галогеналкила;  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $OC_{1-6}$ алкила; CN; OH;  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкила;  $C(O)-NR^6R^7$ ; и  $C(O)-C_{1-6}$ алкила. Пиридил может быть замещен галогеном, например F или Cl. Пиридил может быть замещен  $C_{1-6}$  алкилом, например,  $C_{1-5}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-2}$ алкилом или  $C_1$ алкилом. Пиридил может быть замещен  $C_{1-6}$ галогеналкилом, например,  $C_{1-5}$ галогеналкилом,  $C_{1-4}$ галогеналкилом,  $C_{1-3}$ галогеналкилом,  $C_{1-2}$ галогеналкилом или  $OC_1$ галогеналкилом. Пиридил может быть замещен  $OC_{1-6}$ галогеналкилом, например,  $OC_{1-5}$ галогеналкилом,  $OC_{1-4}$ галогеналкилом,  $OC_{1-6}$ галогеналкилом,  $OC_{1-2}$ галогеналкилом или  $OC_1$ галогеналкилом. Пиридил может быть замещен  $C_{3-6}$ циклоалкилом, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Пиридил может быть замещен  $OC_{1-6}$ алкилом,



например, ОС<sub>1-5</sub>алкилом, ОС<sub>1-4</sub>алкилом, ОС<sub>1-3</sub>алкилом, ОС<sub>1-2</sub>алкилом или ОС<sub>1</sub>алкилом.

Пиридил может быть замещен CN. Пиридил может быть замещен -ОН. Пиридил может быть замещен C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C<sub>1-5</sub>alk-O-C<sub>1-5</sub>алкилом,

C<sub>1-4</sub>alk-O-C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>alk-O-C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>alk-O-C<sub>1-2</sub>алкилом или

5 C<sub>1</sub>alk-O-C<sub>1</sub>алкилом. Пиридил может быть замещен C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, причем каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо предпочтительно представляет собой H; C<sub>1-6</sub> алкил, например, C<sub>1-5</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>алкил; или C<sub>3-6</sub>циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Более предпочтительно каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, например, C<sub>1-5</sub>алкил, 10 C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>алкил. Пиридил может быть замещен C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C(O)-C<sub>1-5</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-4</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-3</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или C(O)-C<sub>1</sub>алкилом.

**[00197]** В некоторых аспектах G представляет собой пиридазинил. В таких

пиридазинил может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями,

15 предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; C<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-6</sub>галогеналкила; ОС<sub>1-6</sub>галогеналкила; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; ОС<sub>1-6</sub>алкила; CN; OH;

C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкила; C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; и C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила. Пиридазинил может быть замещен галогеном, например F или Cl. Пиридазинил может быть замещен C<sub>1-6</sub> алкилом,

20 например, C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом.

Пиридазинил может быть замещен C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом, C<sub>1-3</sub>галогеналкилом, C<sub>1-2</sub>галогеналкилом или C<sub>1</sub>галогеналкилом.

Пиридазинил может быть замещен ОС<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например,

ОС<sub>1-5</sub>галогеналкилом, ОС<sub>1-4</sub>галогеналкилом, ОС<sub>1-3</sub>галогеналкилом,

25 ОС<sub>1-2</sub>галогеналкилом или ОС<sub>1</sub>галогеналкилом. Пиридазинил может быть замещен

C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, например, циклопропилом, циклобутилом, циклопентилом или

циклогексиллом. Пиридазинил может быть замещен ОС<sub>1-6</sub>алкилом, например,

ОС<sub>1-5</sub>алкилом, ОС<sub>1-4</sub>алкилом, ОС<sub>1-3</sub>алкилом, ОС<sub>1-2</sub>алкилом или ОС<sub>1</sub>алкилом.

Пиридазинил может быть замещен CN. Пиридазинил может быть замещен OH.

30 Пиридазинил может быть замещен C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкилом, например,

C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>alk-O-C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>alk-O-C<sub>1-3</sub>алкилом,

C<sub>1-2</sub>alk-O-C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>alk-O-C<sub>1</sub>алкилом. Пиридазинил может быть замещен

C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, причем каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо предпочтительно представляет собой H; C<sub>1-6</sub> алкил, например, C<sub>1-5</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>алкил; или

$C_{3-6}$ циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Более предпочтительно каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H или

$C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил.

Пиридазинил может быть замещен  $C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например,  $C(O)-C_{1-65}$ алкилом,

5  $C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $C(O)-C_1$ алкилом.

**[00198]** В некоторых аспектах G представляет собой пиримидинил. В таких

аспектах пиримидинил может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями,

предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем,

независимо выбранными из группы, состоящей из галогена;  $C_{1-6}$ алкила;  $C_1-$

10  $6$ галогеналкила;  $OC_{1-6}$ галогеналкила;  $C_{3-6}$ циклоалкила;  $OC_{1-6}$ алкила; CN; OH;

$C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкила;  $C(O)-NR^6R^7$ ; и  $C(O)-C_{1-6}$ алкила. Пиримидинил может быть

замещен галогеном, например F или Cl. Пиримидинил может быть замещен  $C_{1-6}$

алкилом, например,  $C_{1-5}$ алкилом,  $C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-2}$ алкилом или  $C_1$ алкилом.

Пиримидинил может быть замещен  $C_{1-6}$ галогеналкилом, например,  $C_{1-5}$ галогеналкилом,

15  $C_{1-4}$ галогеналкилом,  $C_{1-6}$ галогеналкилом,  $C_{1-2}$ галогеналкилом или  $C_1$ галогеналкилом.

Пиримидинил может быть замещен  $OC_{1-6}$ галогеналкилом, например,

$OC_{1-5}$ галогеналкилом,  $OC_{1-4}$ галогеналкилом,  $OC_{1-3}$ галогеналкилом,

$OC_{1-2}$ галогеналкилом или  $OC_1$ галогеналкилом. Пиримидинил может быть замещен

$C_{3-6}$ циклоалкилом, например, циклопропил, циклобутилом, циклопентилом или

20 циклогексилом. Пиримидинил может быть замещен  $OC_{1-6}$ алкилом, например,

$OC_{1-5}$ алкилом,  $OC_{1-4}$ алкилом,  $OC_{1-3}$ алкилом,  $OC_{1-2}$ алкилом или  $OC_1$ алкилом.

Пиримидинил может быть замещен CN. Пиримидинил может быть замещен OH.

Пиримидинил может быть замещен  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкилом, например,

$C_{1-5}alk-O-C_{1-5}$ алкилом,  $C_{1-4}alk-O-C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-3}alk-O-C_{1-3}$ алкилом,

25  $C_{1-2}alk-O-C_{1-2}$ алкилом или  $C_1alk-O-C_1$ алкилом. Пиримидинил может быть замещен

$C(O)-NR^6R^7$ , причем каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо предпочтительно представляет собой

H;  $C_{1-6}$  алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил; или

$C_{3-6}$ циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Более предпочтительно каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H или

30  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил.

Пиримидинил может быть замещен  $C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например,  $C(O)-C_{1-65}$ алкилом,

$C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $C(O)-C_1$ алкилом.

**[00199]** В некоторых аспектах G представляет собой бензофуранил. В

таких аспектах бензофуранил может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3

заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; C<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-6</sub>галогеналкила; OC<sub>1-6</sub>галогеналкила; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; OC<sub>1-6</sub>алкила; CN; OH; C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкила; C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; и C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила. Бензофуранил может быть замещен галогеном, например F или Cl. Бензофуранил может быть замещен C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом. Бензофуранил может быть замещен C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом, C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, C<sub>1-2</sub>галогеналкилом или C<sub>1</sub>галогеналкилом. Бензофуранил может быть замещен OC<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, OC<sub>1-5</sub>галогеналкилом, OC<sub>1-4</sub>галогеналкилом, OC<sub>1-3</sub>галогеналкилом, OC<sub>1-2</sub>галогеналкилом или OC<sub>1</sub>галогеналкилом. Бензофуранил может быть замещен C<sub>3-6</sub>циклоалкилом, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Бензофуранил может быть замещен OC<sub>1-6</sub>алкилом, например, OC<sub>1-5</sub>алкилом, OC<sub>1-4</sub>алкилом, OC<sub>1-3</sub>алкилом, OC<sub>1-2</sub>алкилом или OC<sub>1</sub>алкилом. Бензофуранил может быть замещен CN. Бензофуранил может быть замещен OH. Бензофуранил может быть замещен C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>alk-O-C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>alk-O-C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>alk-O-C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>alk-O-C<sub>1</sub>алкилом. Бензофуранил может быть замещен C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, причем каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо предпочтительно представляет собой H; C<sub>1-6</sub> алкил, например, C<sub>1-5</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>алкил; или C<sub>3-6</sub>циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Более предпочтительно каждый из R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой H или C<sub>1-6</sub>алкил, например, C<sub>1-5</sub>алкил, C<sub>1-4</sub>алкил, C<sub>1-3</sub>алкил, C<sub>1-2</sub>алкил или C<sub>1</sub>алкил. Бензофуранил может быть замещен C(O)-C<sub>1-6</sub>алкилом, например, C(O)-C<sub>1-5</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-4</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-3</sub>алкилом, C(O)-C<sub>1-2</sub>алкилом или C(O)-C<sub>1</sub>алкилом.

**[00200]** В некоторых аспектах G представляет собой тиофенил. В таких аспектах тиофенил может быть не замещен или замещен 1, 2 или 3 заместителями, предпочтительно 1 или 2 заместителями, более предпочтительно 1 заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена; C<sub>1-6</sub>алкила; C<sub>1-6</sub>галогеналкила; OC<sub>1-6</sub>галогеналкила; C<sub>3-6</sub>циклоалкила; OC<sub>1-6</sub>алкила; CN; OH; C<sub>1-6</sub>alk-O-C<sub>1-6</sub>алкила; C(O)-NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; и C(O)-C<sub>1-6</sub>алкила. Тиофенил может быть замещен галогеном, например F или Cl. Тиофенил может быть замещен C<sub>1-6</sub> алкилом, например, C<sub>1-5</sub>алкилом, C<sub>1-4</sub>алкилом, C<sub>1-3</sub>алкилом, C<sub>1-2</sub>алкилом или C<sub>1</sub>алкилом. Тиофенил может быть замещен C<sub>1-6</sub>галогеналкилом, например, C<sub>1-5</sub>галогеналкилом, C<sub>1-4</sub>галогеналкилом,

$C_{1-3}$ галогеналкилом,  $C_{1-2}$ галогеналкилом или  $C_1$ галогеналкилом. Тиофенил может быть замещен  $OC_{1-6}$ галогеналкилом, например,  $OC_{1-5}$ галогеналкилом,  $OC_{1-4}$ галогеналкилом,  $OC_{1-3}$ галогеналкилом,  $OC_{1-2}$ галогеналкилом или  $OC_1$ галогеналкилом. Тиофенил может быть замещен  $C_{3-6}$ циклоалкилом, например, циклопропилом, циклобутилом,

5 циклопентилом или циклогексилом. Тиофенил может быть замещен  $OC_{1-6}$ алкилом, например,  $OC_{1-5}$ алкилом,  $OC_{1-4}$ алкилом,  $OC_{1-3}$ алкилом,  $OC_{1-2}$ алкилом или  $OC_1$ алкилом. Тиофенил может быть замещен CN. Тиофенил может быть замещен OH. Тиофенил может быть замещен  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкилом, например,  $C_{1-6}alk-O-C_{1-6}$ алкилом,  $C_{1-4}alk-O-C_{1-4}$ алкилом,  $C_{1-3}alk-O-C_{1-3}$ алкилом,  $C_{1-2}alk-O-C_{1-2}$ алкилом или

10  $C_1alk-O-C_1$ алкилом. Тиофенил может быть замещен  $C(O)-NR^6R^7$ , причем каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо предпочтительно представляет собой H;  $C_{1-6}$  алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил; или  $C_{3-6}$ циклоалкил, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Более предпочтительно каждый из  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой H или  $C_{1-6}$ алкил, например,  $C_{1-5}$ алкил,

15  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-2}$ алкил или  $C_1$ алкил. Тиофенил может быть замещен  $C(O)-C_{1-6}$ алкилом, например,  $C(O)-C_{1-5}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-4}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-3}$ алкилом,  $C(O)-C_{1-2}$ алкилом или  $C(O)-C_1$ алкилом.

**[00201]** В предпочтительных аспектах G не замещен или замещен пиридилом, пиридинилом или пиразинилом. В тех аспектах, в которых G замещен

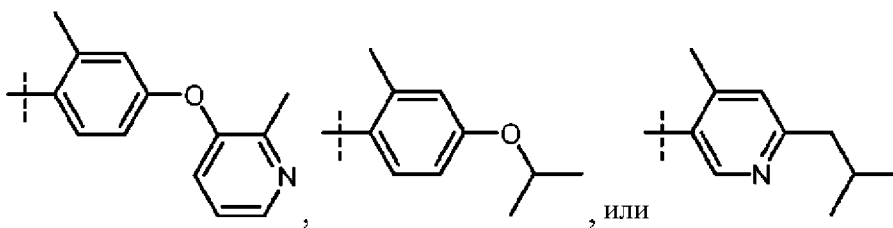
20 пиридилом, пиридинилом или пиразинилом, предпочтительные заместители включают  $C_{1-6}$ алкил (например, метил). В других предпочтительных аспектах G представляет собой  $C_{1-6}$ алкил (например, изопропил).

**[00202]** В предпочтительных аспектах G не замещен или замещен пиридилом, пиридинилом или пиразинилом, и E представляет собой  $CH_2$  или O. В

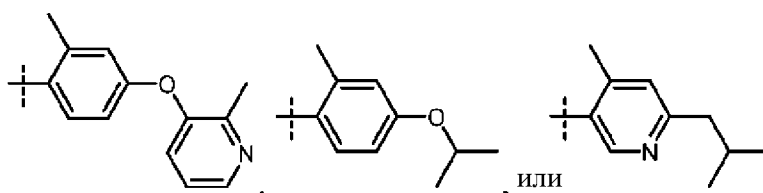
25 таких аспектах где G замещен пиридилом, пиридинилом или пиразинилом, и E представляет собой  $CH_2$  или O, предпочтительные заместители включают  $C_{1-6}$ алкил (например, метил). В других предпочтительных аспектах G представляет собой  $C_{1-6}$ алкил (например, изопропил), и E представляет собой  $CH_2$  или O.

**[00203]** В некоторых предпочтительных аспектах A-E-G представляет

30 собой:

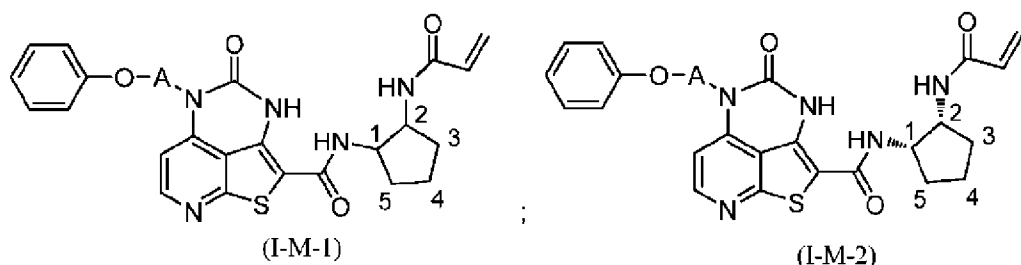


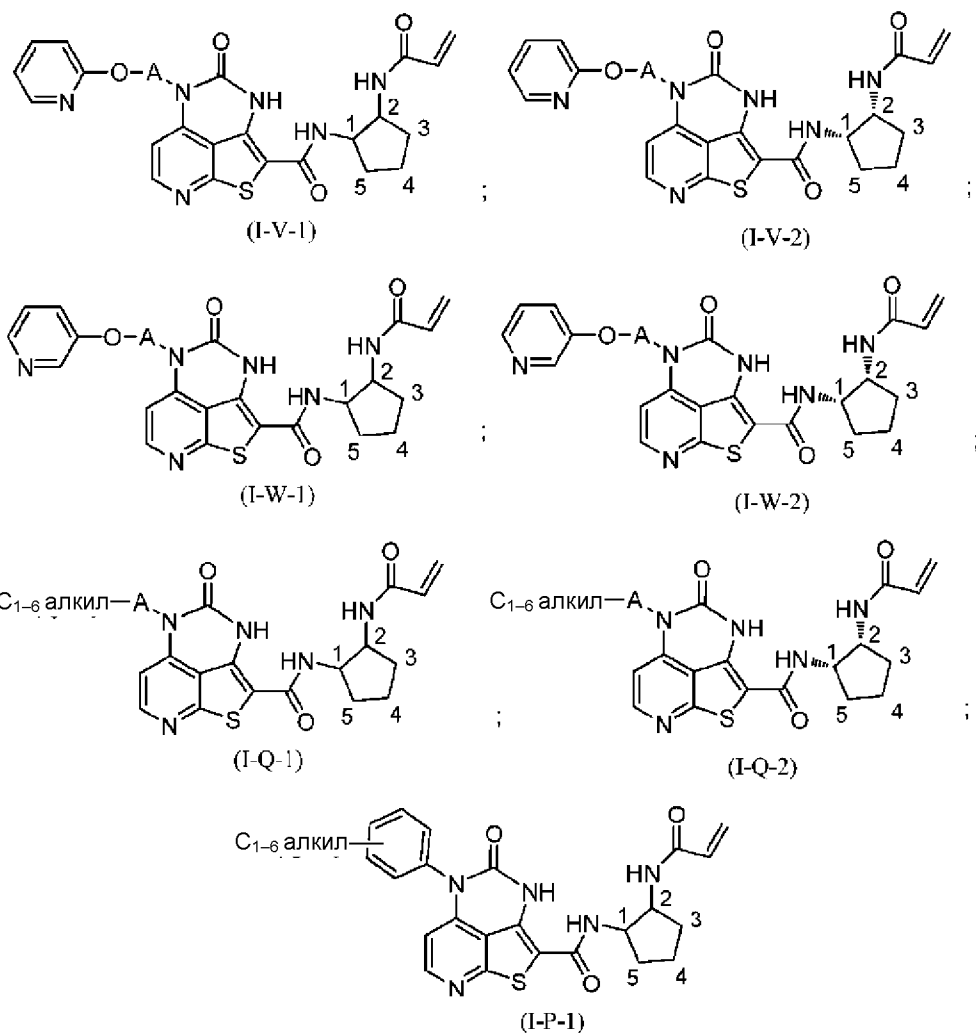
[00204] Предпочтительные соединения формулы I включают такие, в которых  $R^1$  представляет собой H;  $R^2$  представляет собой циклопентил, замещенный 1 или 2 заместителями, причем один из заместителей представляет собой  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ , причем каждый из  $R^3$ ,  $R^4$  и  $R^5$  представляет собой H; А представляет собой фенил или пиридил, причем фенил или пиридил замещены  $CH_3$ ; Е представляет собой О или связь; и G представляет собой фенил или  $C_{1-6}$ алкил. В более предпочтительных аспектах  $R^2$  замещен 1 заместителем, а именно  $NR^8-C(O)-C(R^3)=CR^4(R^5)$ . В предпочтительных аспектах А-Е-Г представляет собой



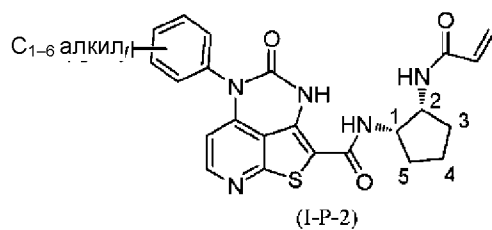
10

Предпочтительные подвиды формулы (I) включают те,

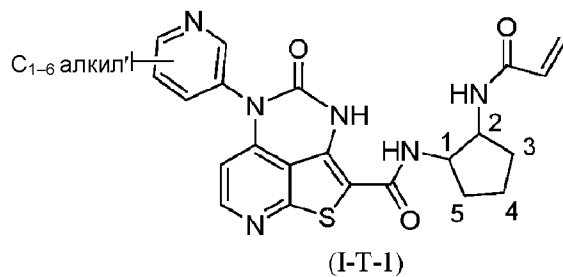




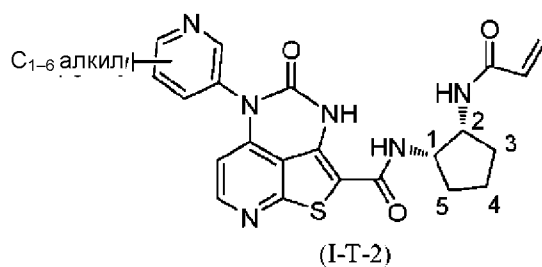
в которых фенил А не замещен или замещен, предпочтительно С<sub>1-6</sub>алкилом;



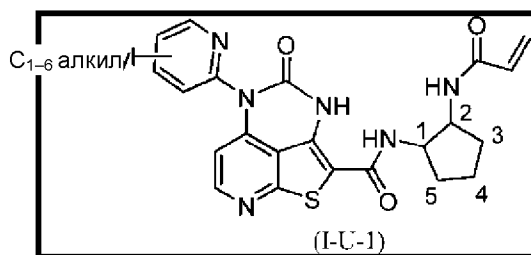
5 в которых фенил А не замещен или замещен, предпочтительно С<sub>1-6</sub>алкилом;



в которых пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно С<sub>1-6</sub>алкилом;

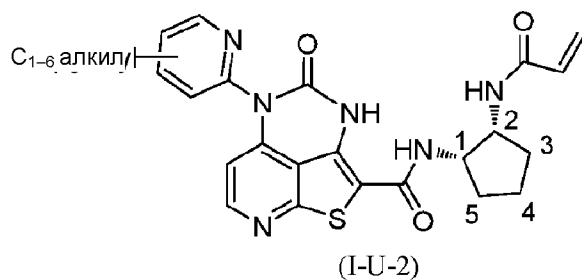


5 в которых пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно С<sub>1-6</sub>алкилом;

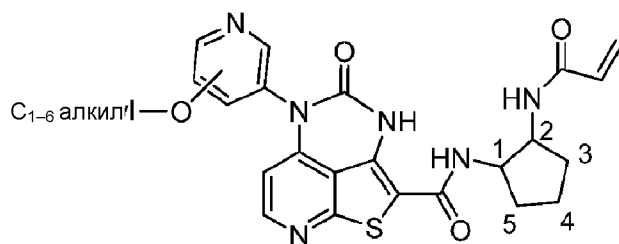


в которых пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно С<sub>1-6</sub>алкилом;

10

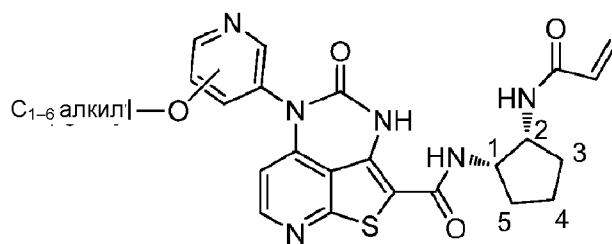


в которых пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно С<sub>1-6</sub>алкилом;



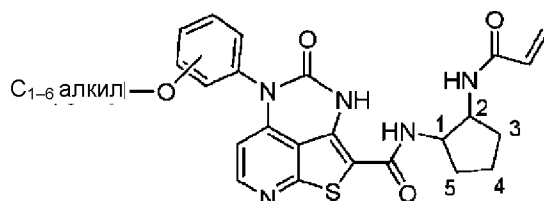
(I-X-1)

в которых пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно  $C_{1-6}$ алкилом;



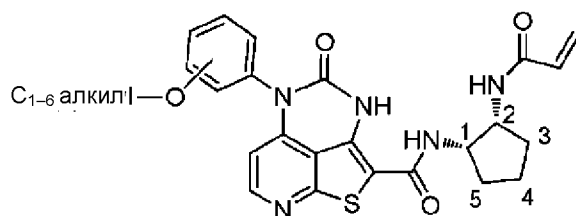
(I-XU-2)

5 в которых пиридил А не замещен или замещен, предпочтительно  $C_{1-6}$ алкилом;



(I-Y-1)

в которых фенил А не замещен или замещен, предпочтительно  $C_{1-6}$ алкилом; и



(I-Y-2)

10

в которых фенил А не замещен или замещен, предпочтительно  $C_{1-6}$ алкилом.

**[00205]** Дополнительный аспект данного изобретения представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:





- N-((1R,4R)-4-метоксициклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1S,4S)-4-((E)-2-циано-3-циклопропилакриламидо)циклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((1R,2R)-2-(метиламино)циклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1R,2R)-2-аминоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,4S)-4-цианамидоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-(диметиламино)циклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1S,4S)-4-аминоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1R,2R)-2-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1RS,2RS)-2-гидроксициклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-циклопентил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-(диметиламино)циклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 N-((1R,3s,5R,7S)-3-гидроксиадамantan-1-ил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(2-(метиламино)циклогексил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1S,2S)-2-(диметиламино)циклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-ацетамидоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1R,2S)-2-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1R,2S)-2-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1R,2S)-2-ацетамидоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-ацетамидоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2S)-2-ацетамидоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1S,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1S,2R)-2-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-4-(диметиламино)циклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1S,2R)-2-ацетамидоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1S,2S)-2-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((1S,2S)-2-(метиламино)циклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-ацетамидоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2R)-4-(диметиламино)циклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-Метил-4-феноксифенил)-N-((1S,2R)-2-(метиламино)циклогексил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1S,2R)-2-(диметиламино)циклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1R,2R)-2-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1S,2R)-2-аминоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2S)-2-формамидоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1S,2S)-2-ацетамидоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2R)-2-ацетамидоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1S,2S)-2-аминоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1S,2R)-2-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1S,2S)-2-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-5-(*\*R*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2S)-4-(диметиламино)циклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-(4-(метиламино)циклогексил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,4S)-4-ацетамидоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1S,4S)-4-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1S,4S)-4-(диметиламино)циклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-ацетамидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1S,3R)-3-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1S,3R)-3-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1S,3R)-3-ацетамидоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-(2-(диметиламино)ацетамидо)циклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1S,3R)-3-(2-(метиламино)ацетамидо)циклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1S,3R)-3-(диметиламино)циклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-гидроксициклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1S,3R)-3-(2-аминоацетамидо)циклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-аминоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,4S)-4-((E)-4-(диметиламино)бут-2-енамидо)циклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 ;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1S,4S)-4-((E)-4-(метиламино)бут-2-енамидо)циклогексил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,4S)-4-((E)-4-аминобут-2-енамидо)циклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1S)-3-(метиламино)циклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-циклопентил-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-циклопентил-5-(\*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)-5-(\*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1R,4R)-4-гидроксициклогексил)-5-(\*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1S,3R)-3-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-ацетамидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1S,4S)-4-(((\*E)-2-циано-3-циклопропилакриламидо)циклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,4S)-4-(((\*E)-2-циано-3-циклопропилакриламидо)циклогексил)-5-(\*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1R,2R)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1S,4S)-4-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 5-(\*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1S,4S)-4-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,4S)-4-ацетамидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 N-((1S,4S)-4-ацетамидоциклогексил)-5-(\*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-(рац-(1,3-цис)-3-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1S,2R)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,4S)-4-(диметиламино)циклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1S,4S)-4-(диметиламино)циклогексил)-5-(\*R)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1S,3R)-3-(2-(диметиламино)ацетамидо)циклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1S,3R)-3-(2-(метиламино)ацетамидо)циклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1RS,3RS)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-акриламидоциклопентил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-(2-(диметиламино)ацетамидо)циклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1R,2R)-2-(2-(метиламино)ацетамидо)циклогексил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-(2-аминоацетамидо)циклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2R)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;





- N-((1S,2S)-2-ацетиамидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1R,2S)-2-ацетиамидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклогексил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-ацетиамидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1R,3R)-3-гидроксициклогексил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((1R,2S)-2-аминоциклогексил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-гидроксициклогексил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3S)-3-гидроксициклогексил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,4S)-4-аминоциклогексил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 N-(транс-(1R,4R)-4-аминоциклогексил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- транс-N-((1RS,3RS)-3-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- трет-бутил-((1R,3S)-3-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)циклопентил)карбамата;

- трет-бутил-транс-((1R,4R)-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)циклогексил)карбамата;
- N-((1-гидроксициклогексил)метил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1S,3R)-3-((E)-4-(диметиламино)бут-2-енамидо)циклопентил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2R)-2-(2-аминоацетамидо)циклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1S,2R)-2-(2-(диметиламино)ацетамидо)циклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1S,2R)-2-(2-(метиламино)ацетамидо)циклогексил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-гидроксициклогексил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1S,3R)-3-(2-(диметиламино)ацетамидо)циклопентил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-N-((1S,2R)-2-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1R,2S)-2-аминоциклогексил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-N-((1S,3R)-3-(2-(метиламино)ацетамидо)циклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2R)-2-ацетамидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 трет-бутил-((1S,4S)-4-(4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)циклогексил)карбамата;
- N-((1S,3R)-3-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(6-фенилпиримидин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 10 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 15 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,3R)-3-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,3R)-3-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 20 N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 25 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,3R)-3-ацетамидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,3R)-3-аминоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 30 N-((1R,3R)-3-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

- N-((1R,3R)-3-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5 N-((1S,3R)-3-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 10 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(4-фенилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,3R)-3-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 15 N-((1S,3R)-3-акриламидоциклопентил)-5-(3-хлор-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-фенилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 20 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,3R)-3-ацетамидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 25 N-((1R,3S)-3-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 30 N-((1S,3R)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-(пиридин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-феноксипиразин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(6-фенилпиридазин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(6-циклобутоксид-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-
- 15 карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-изопропилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-(3-хлорпропанамидо)циклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 N-((1R,3R)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1R,3R)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3R)-3-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1R,3R)-3-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,3R)-3-(2-(диметиламино)ацетамидо)циклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5 N-((1R,2R)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 10 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(*S*)-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 15 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-(пиримидин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(6-изобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 20 N-((1S,3S)-3-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 25 N-((1R,3R)-3-ацетамидоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1R,3R)-3-(2-(метиламино)ацетамидо)циклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,3R)-3-аминоциклогексил)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 30 N-((1S,3S)-3-акриламидоциклогексил)-5-(*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,3R)-3-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

- N-((1R,2R)-2-аминоциклопентил)-5-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5 N-((1R,3R)-3-(2-аминоацетиламидо)циклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,3R)-3-аминоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-акриламидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 10 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(*\*R*)-(6-изопропокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 15 N-((1R,3S)-3-аминоциклопентил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,3S)-3-ацетиламидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(*\*R*)-(6-циклобутокси-2-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 20 N-((1S,3S)-3-ацетиламидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-ацетиламидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 25 N-((1S,3S)-3-(2-(диметиламино)ацетиламидо)циклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида, 5-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1S,3S)-3-(2-(метиламино)ацетиламидо)циклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,3S)-3-аминоциклогексил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 30 5-(3-хлор-4-феноксифенил)-N-((1S,3R)-3-((E)-4-(диметиламино)бут-2-енамидо)циклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5-([1,1'-бифенил]-3-ил)-N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

- 5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1R,3S)-3-(2-(метиламино)ацетамидо)циклогексил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-(2-аминоацетамидо)циклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1R,3S)-3-(2-(диметиламино)ацетамидо)циклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-ацетамидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1R,2S)-2-аминоциклогексил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,2R)-2-ацетамидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3S)-3-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1R,2S)-2-аминоциклогексил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-аминоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(6-циклобутокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;



- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(4-фенилпиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5 N-((1R,2R)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(2-изопропилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(4-изопропоксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 10 N-((1S,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 15 N-((1S, S)-3-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,3S)-3-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 20 N-((1R,3S)-3-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(6-фенилпиридазин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 25 N-((1S,3S)-3-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-ацетамидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 30 N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(6-фенилпиридазин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,3S)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

N-((1R,3S)-3-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(5-фенилпиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5 N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1S,2R)-2-(2-(Метиламино)ацетамидо)циклопентил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

10 N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(2-метил-4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(4-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)окси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

рацемического

15 цис-N-((1RS,3RS)-3-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

рацемического

транс-N-((1RS,3RS)-3-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

20 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1RS,2RS)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1RS,3RS)-3-аминоциклопентил)-5-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

25 N-((1RS,3RS)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(5-феноксипиразин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

30 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(*S*)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(*\*S*)-(4-(пиридин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 10 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1*\*S*,3*\*S*)-3-акриламидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 15 N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1*\*S*,3*\*S*)-3-акриламидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 20 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-феноксипиразин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 25 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,3R)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 30 N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1*\*S*,3*\*S*)-3-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-([2,3'-бипиридин]-4-ил)-N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1\*R,2\*S)-2-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-фенилпиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1\*S,3\*S)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1S,3S)-3-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-3-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-([2,2'-бипиридин]-4-ил)-N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 5-([2,3'-бипиридин]-4-ил)-N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(3-(пиридин-2-ил)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 N-((1\*R,3\*S)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1\*R,3\*R)-3-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(6-(изопропиламино)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1\*R,3\*R)-3-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1\*R,3\*R)-3-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1R,2S)-2-аминоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1\*R,3\*R)-3-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1R,2S)-2-аминоциклогексил)-5-(\*S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-аминоциклопентил)-5-(2-изопропилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-изопропилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1R,2R)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(2-феноксипиримидин-5-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1R,2S)-2-ацетамидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 5-([2,2'-бипиридин]-4-ил)-N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1R,2S)-2-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1\*R,3\*R)-3-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(5-феноксипиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 N-((1R,2S)-2-ацетамидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1R,2S)-2-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(2-метил-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-4-оксо-5-(5-фенилпиридазин-3-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-5-(*\*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1S,3R)-3-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(*\*R*)-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(*\*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1R,2R)-2-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(*\*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-аминоциклопентил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1R,3S)-3-аминоциклогексил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-ацетамидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1R,3S)-3-акриламидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-ацетамидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1R,3S)-3-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-ацетамидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-акриламидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 5-(*\*S*)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1R,2R)-2-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-акриламидоциклопентил)-5-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1R,3S)-3-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклогексил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-циклобутилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-3-ацетамидоциклогексил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 N-((1R,2S)-3-ацетамидоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-циклобутилпиридин-4-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(\*S)-(2-Метил-4-феноксифенил)-4-оксо-N-((1R,2S)-2-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1R,2S)-3-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1R,3S)-3-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1R,3R)-3-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,4S)-4-ацетамидоциклогексил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1S,3R)-3-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-ацетамидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3R)-3-ацетамидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-аминоциклопентил)-5-(*\*S*)-(6-(циклопентилокси)-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 N-((1S,3S)-3-ацетамидоциклопентил)-5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-ацетамидоциклопентил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(*\*S*)-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 4-оксо-5-(4-феноксифенил)-N-((1R,2S)-2-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(*\*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1S,3S)-3-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;



- N-((1S,3S)-3-ацетамидоциклогексил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5 5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1S,3S)-3-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,3S)-3-ацетамидоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 10 N-((1R,3S)-3-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(6-изобутоксид-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1S,3R)-3-ацетамидоциклогексил)-5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1S,3S)-3-пропионамидоциклопентил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1S,3S)-2-ацетамидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1S,3R)-3-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-2-ацетамидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-аминоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1S,3S)-3-аминоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(\*S)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1S,3R)-3-пропионамидоциклогексил)-4,5-дигидро-3Н-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

- (S)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-2-(3-(метиламино)пирролидин-1-карбонил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-она;
- (S)-N-(1-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонил)пирролидин-3-ил)пропионамида;
- 5 (S)-N-(1-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонил)пирролидин-3-ил)ацетамида;
- (S)-2-(3-аминопирролидин-1-карбонил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-он;
- (S)-2-(3-(диметиламино)пирролидин-1-карбонил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-4(5H)-она;
- 10 N-((1R,3R)-3-ацетиламиноциклогексил)-5-(*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 5-(*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-N-((1R,3R)-3-пропионаминоциклогексил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 15 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*R*)-(2-метил-4-(пиридазин-3-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 20 N-((1R,3S)-3-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 25 N-((1R,3S)-3-аминоциклопентил)-5-(*S*)-(6-изопропокси-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-акриламидоциклопентил)-5-(*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- N-((1S,3R)-3-аминоциклопентил)-5-(*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- 30 N-((1r,4r)-4-ацетиламиноциклогексил)-5-(*S*)-(4-метил-6-феноксипиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;
- (S)-N-(1-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбонил)пирролидин-3-ил)акриламида;

- (R)-N-(1-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааце  
нафтилен-2-карбонил)пирролидин-3-ил)акриламида;
- (S,E)-2-циано-3-циклопропил-N-(1-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро  
-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбонил)пирролидин-3-ил)акриламида;
- 5 (R,E)-2-циано-3-циклопропил-N-(1-(5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидр  
о-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбонил)пирролидин-3-ил)акриламида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-д  
игидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(3-изопропилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3  
10 H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-  
дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-диги  
дро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- 15 N-((1R,2R)-2-(2-аминоацетидамидо)циклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-  
оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4,5-д  
игидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- 5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1S,2R)-2-(2-(метиламино)ацетидамидо)циклогек  
20 сил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,2R)-2-(2-аминоацетидамидо)циклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-  
оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-ацетидамидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-д  
игидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- 25 N-((1S,2R)-2-ацетидамидоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-д  
игидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2R)-2-(2-(диметиламино)ацетидамидо)циклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-фенокси  
фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- 5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-N-((1R,2R)-2-(2-(метиламино)ацетидамидо)циклогек  
30 сил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,2R)-2-(2-(диметиламино)ацетидамидо)циклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-фенокси  
фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-5-(\*S)-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигид  
ро-3H-1-тиа-3,5,8-триазаацеафтилен-2-карбоксамида;

- N-((1S,2R)-2-акриламидоциклогексил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,2R)-2-аминоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5 N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,3R)-3-ацетамидоциклопентил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1R,2S)-2-аминоциклопентил)-5-(3-изопропилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 10 N-((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)-5-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,2R)-2-аминоциклогексил)-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 15 N-((1S,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N-((1S,2R)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-N-циклогексил-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 20 N-(5-(4-(3-((2-цианофенокси)метил)фенокси)-2-метилфенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-ил)циклопропанкарбоксамида;
- N-циклогексил-5-(2-метил-4-феноксифенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- 25 N-циклогексил-4-оксо-5-(4-феноксифенил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;
- N1-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)циклопентил)амино)-4-оксобут-2-ен-1-ил)-N5-(15-оксо-19-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазол-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)глутарамида;
- 30 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(4-метил-6-(пиримидин-2-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

N-((1R,2S)-2-((E)-2-циано-3-циклопропилакриламидо)циклопентил)-5-(\*S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

5 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(4-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-6-(пиридин-2-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

10 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-6-оксо-1-(пиридазин-3-ил)-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(4-метил-6-оксо-1-(пиридазин-3-ил)-1,6-дигидропиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

15 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(4-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(2-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-6-(пиридазин-3-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

20 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-6-((2-метилпиридин-3-ил)окси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(5-(пиридазин-3-илокси)пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

25 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-(пиридазин-3-илокси)пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(6'-метил-2-оксо-2H-[1,2'-бипиридин]-5'-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

30 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(2-метил-6-(пиридин-2-илокси)пиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(5-((6-метилпиридин-2-ил)окси)пиридин-2-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-(пиридин-2-илокси)пиридин-2-ил)-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;



N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид  
а;

5 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(2-метил-4-((6-метилпиридин-2-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид  
а;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид  
а;

10 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(2-метил-4-((6-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид  
а;

15 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид  
а;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(2-метил-4-((2-метилпиридин-3-ил)окси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид  
а;

20 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-(пиримидин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
а;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(2-метил-4-(пиримидин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
а;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
а;

25 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(2-метил-4-(пиридин-2-илокси)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
а;

N-((1R,2S)-2-((E)-2-циано-3-(3-метилоксетан-3-ил)акриламидо)циклопентил)-5-(\*S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
а;

30 N-((1R,2S)-2-((E)-2-циано-4-этокси-4-метилпент-2-енамидо)циклопентил)-5-(\*S)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамид;  
а;

Nl-((E)-4-(((1S,2R)-2-(5-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамидо)циклопентил)амино)-4-оксобут-2-

ен-1-ил)-N5-(15-оксо-19-((3aS,4S,6aR)-2-оксогексагидро-1H-тиено[3,4-d]имидазо  
л-4-ил)-4,7,10-триокса-14-азанонадецил)глутарамида; и

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(4-(пиримидин-5-илокси)фенил)-4,5  
-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида; и его изотопные  
5 варианты и фармацевтически приемлемые соли, гидраты, полиморфы или  
сольваты.

**[00206]** Дополнительный вариант осуществления настоящего изобретения  
представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из:

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо  
10 -4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4  
-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(2-фенилпиридин-4-ил)-4,5-дигидро  
-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

15 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(6-феноксипиридин-3-ил)-4,5-дигид  
ро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*R)-(4-изопропокси-2-метилфенил)-4-оксо  
-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(4-метил-2-феноксипиримидин-5-ил)-4  
20 -оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-4-оксо-5-(5-феноксипиразин-2-ил)-4,5-дигид  
ро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-4-оксо-5-(5-феноксипиримидин-2-ил)-4,5-диг  
идро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;

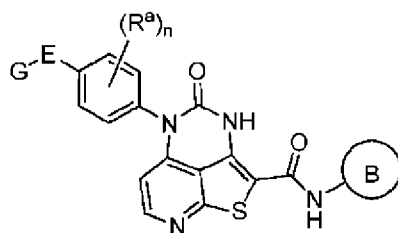
25 N-((1R,2S)-2-акриламидоциклогексил)-5-(\*5)-(6-изобутил-4-метилпиридин-3-ил)-4-о  
ксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида; и

N-((1R,2S)-2-акриламидоциклопентил)-5-(\*S)-(2-метил-4-((2-метилпиридин-3-ил)окс  
и)фенил)-4-оксо-4,5-дигидро-3H-1-тиа-3,5,8-триазааценафтилен-2-карбоксамида;  
и

30 его изотопные варианты и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты,  
полиморфы или сольваты.

**[00207]** Дополнительный аспект настоящего изобретения представляет  
собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IIa):





(IIa)

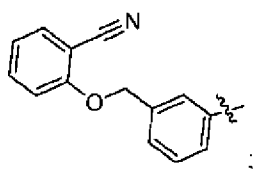
где

$R^a$  выбирают из группы, состоящей из: H, Cl и  $\text{CH}_3$ ;

5  $n$  равно 0 или 1;

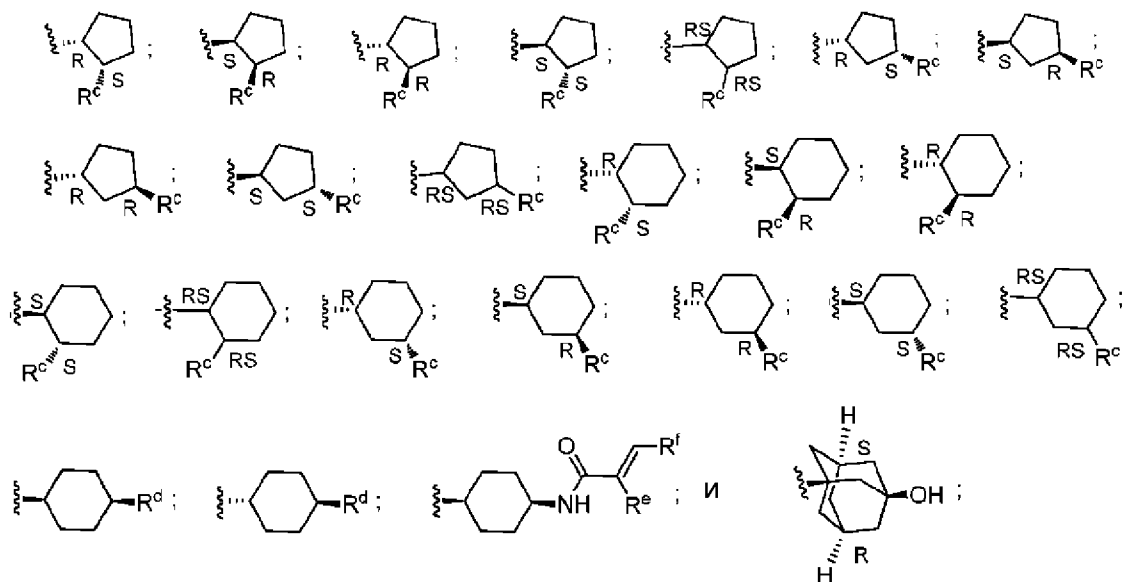
E представляет собой O;

G выбирают из группы, состоящей из:  $\text{C}_{1-6}$ алкила, фенила, пиридила, пиридила, замещенного  $\text{CH}_3$ , пиримидинила, пиридазинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила и



10

Кольцо В выбирают из группы, состоящей из:



$R^c$  выбран из группы, состоящей из: OH,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,

$\text{NH}(\text{CO}_2\text{-трет-бутила})$ ,  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{C}_{1-3}$ алкила,  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$ ,

15  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  и

$\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;

$R^d$  выбирают из группы, состоящей из: OH, OCH<sub>3</sub>, CN, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CO<sub>2</sub>-*трет*-бутил), NH(C=O)C<sub>1-3</sub>алкила и NH(C=O)CH=CH<sub>2</sub>;

$R^e$  представляет собой H или CN; и

$R^f$  выбирают из группы, состоящей из: CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и циклопропила.

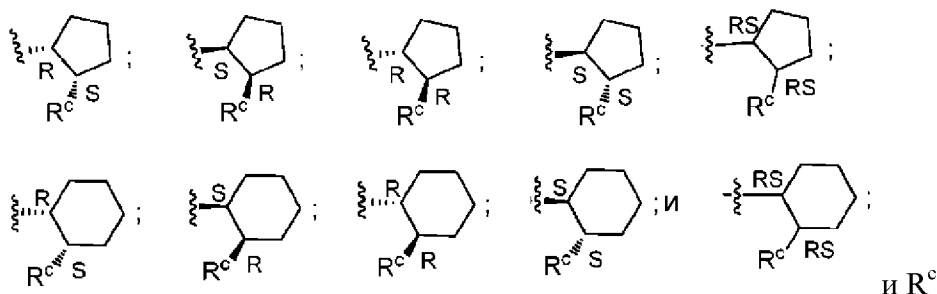
5

**[00208]** Дополнительный аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IIa), где:  $R^a$  представляет собой H

или CH<sub>3</sub>; n составляет 1; E представляет собой O; G выбирают из группы, состоящей из: C<sub>1-6</sub>алкила, фенила, пиридила и пиридила, замещенного CH<sub>3</sub>; Кольцо В выбирают из

группы, состоящей из:

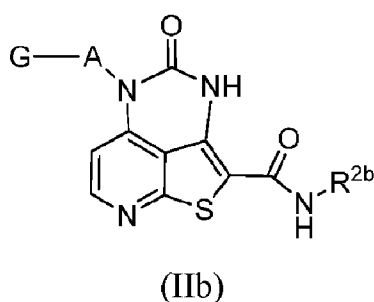
10



представляет собой NH(C=O)CH=CH<sub>2</sub>.

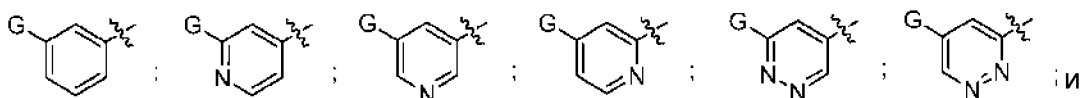
**[00209]** Дополнительный аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IIb):

15

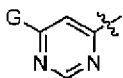


где

G-A выбирают из группы, состоящей из:

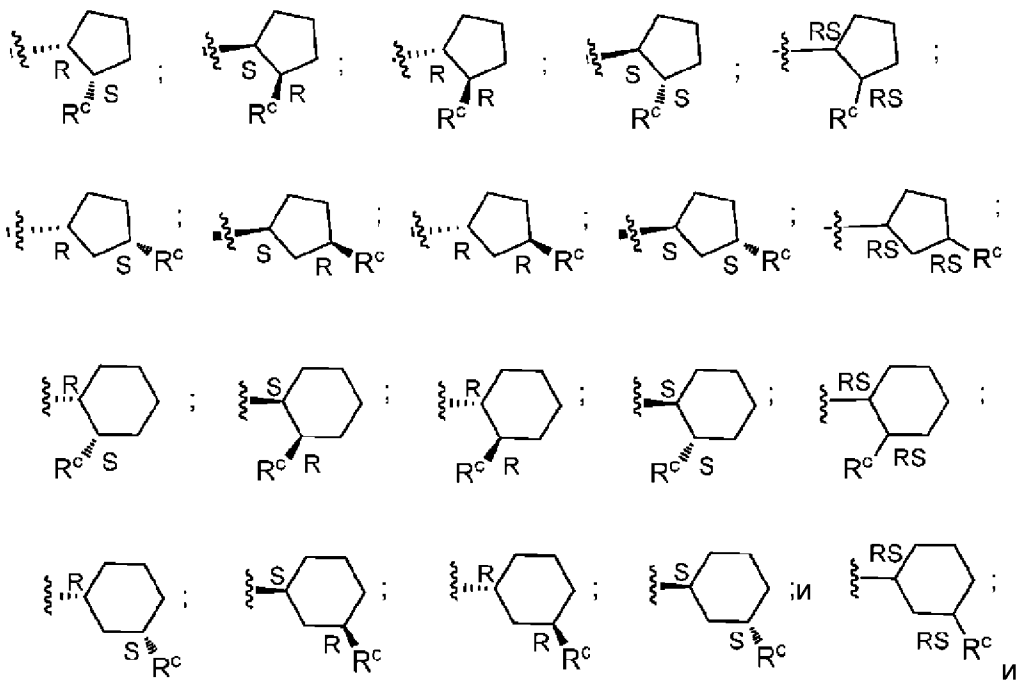


20



G выбирают из группы, состоящей из: C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, фенила и пиридила.

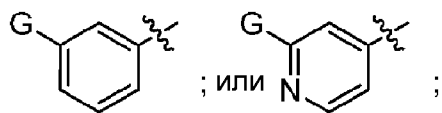
R<sup>2b</sup> выбирают из группы, состоящей из:



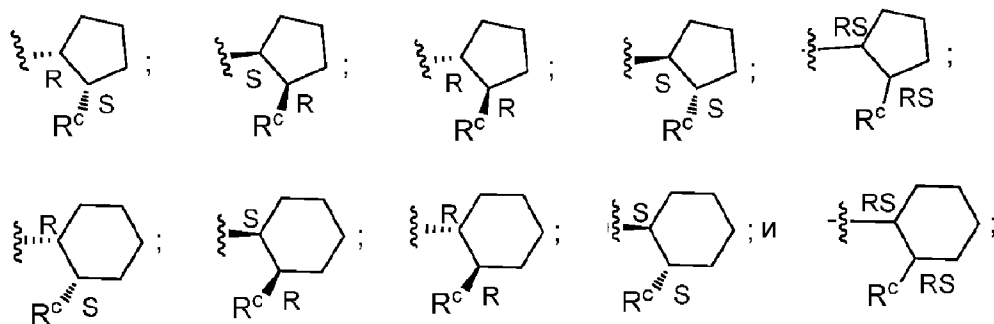
5 R<sup>c</sup> выбирают из группы, состоящей из: OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CO<sub>2</sub>-трет-бутила), NH(C=O)C<sub>1-3</sub>алкила, NH(C=O)CH=CH<sub>2</sub>, NH(C=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH(C=O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), NH(C=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, и NH(C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

[00210] Дополнительный аспект настоящего изобретения представляет

10 собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IIb), где: G-A представляет собой

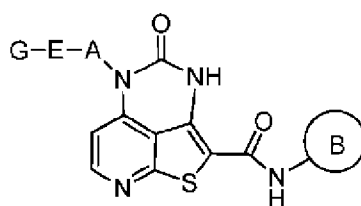


G представляет собой фенил или пиридил; R<sup>2b</sup> выбирают из группы, состоящей из:



и  $R^c$  представляет собой  $NH(C=O)CH=CH_2$ .

**[00211]** Дополнительный аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IIc):

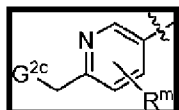
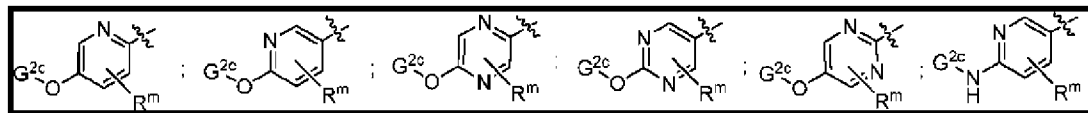


(IIc)

5

где

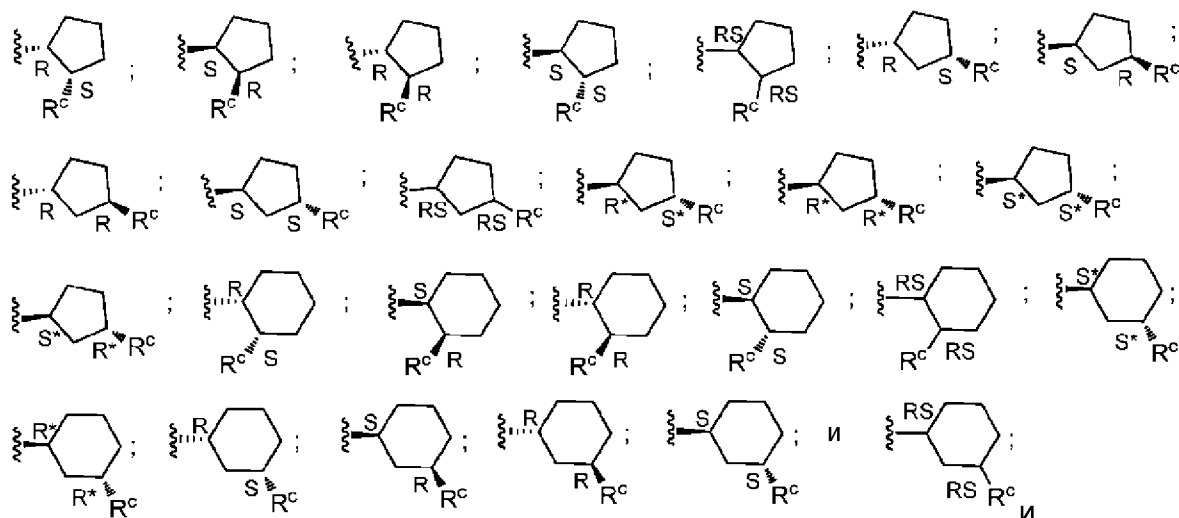
G-E-A выбирают из группы, состоящей из:



и  $G^{2c}$  выбирают из группы, состоящей из:  $C_{1-6}$ алкила, фенила

10 пиридинила, пиридила, пиридила, замещенного  $CH_3$  и  $C_{3-6}$ циклоалкила; и  $R^m$  представляет собой H или  $CH_3$ ;

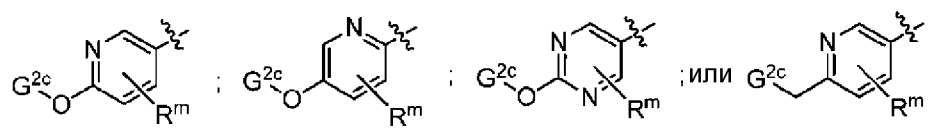
Кольцо B выбирают из группы, состоящей из:



$R^c$  выбран из группы, состоящей из: OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(CH<sub>3</sub>), N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH(CO<sub>2</sub>-*трет*-бутил), NH(C=O)C<sub>1-3</sub>алкила, NH(C=O)CH=CH<sub>2</sub>, NH(C=O)CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, NH(C=O)CH<sub>2</sub>NH(CH<sub>3</sub>), NH(C=O)CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и NH(C=O)CH=CHCH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

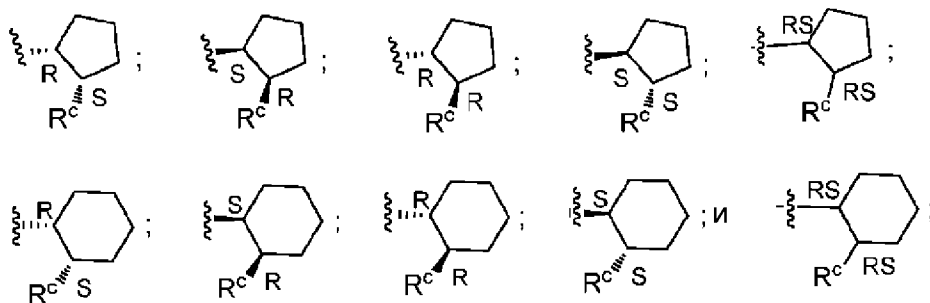
5 **[00212]** Дополнительный аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IIc), где:

**[00213]** Дополнительный аспект настоящего изобретения представляет собой соединение формулы (I), имеющее формулу (IIc): где G-E-A представляет собой



10

$G^{2c}$  представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, фенил или пиридил;  $R^m$  представляет собой H или CH<sub>3</sub>. Кольцо В представляет собой



и  $R^c$  представляет собой NH(C=O)CH=CH<sub>2</sub>.

15

Способ лечения

**[00214]** Изобретение относится к способам применения соединений, описанных в настоящем документе, для лечения субъектов, страдающих от заболевания, расстройства или состояния, опосредованного тирозинкиназой Брутона, или которых было диагностировано вышеуказанное. Такие способы осуществляют путем введения субъекту соединения в соответствии с настоящим изобретением в количестве, достаточном для ингибирования тирозинкиназы Брутона. В дополнительном аспекте в данном документе представлены способы ингибирования тирозинкиназы Брутона у субъекта, нуждающегося в лечении, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (III). Некоторые аспекты настоящего изобретения направлены на способы лечения субъекта, страдающего злокачественным новообразованием, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (III). В некоторых аспектах злокачественное новообразование представляет собой, например, лимфому, лейкоз, карциному или саркому. В некоторых аспектах лимфома включает, но не ограничивается ими, неходжкинскую лимфому (NHL (включая В-клеточную NHL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому мантийных клеток (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистой оболочкой (MALT), лимфому маргинальной зоны (MZL), Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, малую лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема и лимфому Беркитта. В некоторых аспектах лейкоз включает, без ограничений, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (CML), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз и множественную миелому. В некоторых аспектах злокачественное новообразование включает, но не ограничивается ими, рак головного мозга (глиома), глиобластому, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почки, плоскоклеточный рак, рак яичников, саркому, остеосаркому, рака щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичка, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почки, уротелиальный рак, рак вульвы, рак пищевода, рак слюнной железы, рак носоглотки, рак щеки, рак ротовой полости, хроническую реакцию

«трансплантат против хозяина» и стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта. При применении для лечения злокачественного новообразования соединение формулы (III) можно вводить в виде отдельного агента. Альтернативно, при применении для лечения злокачественного новообразования соединение формулы (III) можно вводить в комбинации с другими агентами, которые, как известно, пригодны для лечения аутоиммунных заболеваний. В дополнительном аспекте в данном документе представлены способы ингибирования тирозинкиназы Брутона у субъекта, нуждающегося в лечении, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I). Некоторые аспекты настоящего изобретения направлены на способы лечения субъекта, страдающего злокачественным новообразованием, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I). В некоторых аспектах злокачественное новообразование представляет собой лимфому, лейкоз, карциному или саркому. В некоторых аспектах лимфома включает, без ограничений, неходжкинскую лимфому (NHL (включая В-клеточную NHL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому мантийных клеток (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированную со слизистой оболочкой (MALT), лимфому маргинальной зоны (MZL), Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, малую лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема и лимфому Беркитта. В некоторых аспектах лейкоз включает, без ограничений, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМL), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз и множественную миелому. В некоторых аспектах злокачественное новообразование включает, но не ограничивается ими, рак головного мозга (глиома), глиобластому, рак молочной железы, колоректальный рак/рак толстой кишки, рак предстательной железы, рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почки, плоскоклеточный рак, рак яичников, саркому, остеосаркому, рака щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак яичка, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почки, уротелиальный рак, рак вульвы, рак пищевода, рак слюнной железы, рак носоглотки, рак щеки, рак ротовой полости, хроническую реакцию

«трансплантат против хозяина» и стромальную опухоль желудочно-кишечного тракта. В некоторых аспектах в настоящем документе предложены способы лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у субъекта. При применении для лечения злокачественного новообразования или другого заболевания или состояния соединение формулы (I) можно вводить в виде отдельного агента. Альтернативно, при применении для лечения злокачественного новообразования или другого заболевания или состояния соединение формулы (I) можно вводить в комбинации с одним или более другими агентами, которые, как известно, пригодны для лечения злокачественных новообразований.

**[00215]** В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или сольват для применения в лечении злокачественного новообразования, включающий введение терапевтически эффективного количества указанного соединения или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата нуждающемуся в этом субъекту. В настоящем изобретении также предложено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или сольват для применения при лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата. В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования у нуждающегося в этом субъекта. В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у нуждающегося в этом субъекта.

**[00216]** Другие аспекты настоящего изобретения направлены на способы лечения субъекта, страдающего злокачественным новообразованием, путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (III). В одном аспекте злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) и



макроглобулинемию Вальденстрема, хроническую реакцию «трансплантат против хозяина». Злокачественные новообразования, которые особенно подходят для лечения соединениями по настоящему изобретению, включают: диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому маргинальной зоны (MZL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, хроническую реакцию «трансплантат против хозяина». Другие аспекты настоящего изобретения направлены на способы лечения субъекта, страдает от хронической реакции «трансплантат против хозяина», путем введения субъекту композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (III).

**[00217]** В предпочтительных аспектах соединение формулы (III) можно применять для лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), малой лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема, хронической реакции «трансплантат против хозяина».

**[00218]** Соединение формулы (III) также можно применять для лечения злокачественных новообразований, включая, но не ограничиваясь ими, лимфомы, лейкемии, карциномы и саркомы, например, неходжкинскую лимфому (NHL (включая В-клеточную NHL)), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), мантийноклеточную лимфому (MCL), фолликулярную лимфому (FL), лимфому лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), лимфому маргинальной зоны, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, множественную миелому, хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), макроглобулинемию Вальденстрема, лимфобластный Т-клеточный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз (СМL), волосатоклеточный лейкоз, острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз, плазмоцитому, иммунобластный крупноклеточный лейкоз, мегакариобластный лейкоз, острый мегакариоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, эритролейкоз, рак головного мозга (глиомы), глиобластомы, рак молочной железы, колоректальный рак, рак простаты, рак легких, включая немелкоклеточный рак, рак желудка, рак эндометрия, меланому, рак поджелудочной железы, рак печени, рак почки, плоскоклеточный рак, рак яичников, саркому, остеосаркому, рак щитовидной железы, рак мочевого пузыря, рак головы и

шеи, рак яичек, саркому Юинга, рабдомиосаркому, медуллобластому, нейробластому, рак шейки матки, рак почки, уротелиальный рак, рак вульвы, рак пищевода, рак слюнной железы, рак носоглотки, рак щеки, рак полости рта и GIST (стромальная опухоль желудочно-кишечного тракта), а также хроническую реакцию «трансплантат против хозяина».

**[00219]** В способах лечения по настоящему изобретению эффективное количество фармацевтического агента по настоящему изобретению вводят субъекту, страдающему от или имеющему такое диагностированное заболевание, расстройство или состояние. Терапевтически эффективные количества или дозы соединений по настоящему изобретению могут быть подтверждены обычными способами, такими как моделирование, исследования с повышением дозы или клинические испытания, и с учетом обычных факторов, например, таких как режим или путь введения или доставки лекарственного средства, фармакокинетика соединения, степень тяжести и течение заболевания, расстройства или состояния, предшествующее или текущее лечение субъекта, состояние здоровья и ответная реакция организма субъекта на лекарственное средство и оценка лечащего врача. Пример дозы находится в диапазоне от около 0,0001 до около 1000 мг соединения на кг массы тела субъекта в сутки, предпочтительно от около 0,05 до 100 мг/кг/сутки или от около 1 до 35 мг/кг/сутки в единичной или разделенной дозах (например, два раза/сут., три раза/сут., четыре раза/сут.). Для человека с массой тела 70 кг иллюстративный диапазон допустимой дозы составляет от около 0,05 до около 7 г/сут. или от около 0,2 до около 2,5 г/сут.

**[00220]** В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 0,0001 мг до около 10 000 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 0,0001 мг до около 1000 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 0,0001 мг до около 100 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 100 мг до около 200 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 100 мг до около 300 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 100 мг до около 400 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 100 мг до около 500 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 100 мг до около

600 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 100 мг до около 700 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 100 мг до около 800 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 100 мг до около 900 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 100 мг до около 1000 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 140 мг до около 560 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 140 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 280 мг. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 560 мг.

**[00221]** Настоящее изобретение также относится к применению терапевтически эффективного количества в диапазоне от около 100 мг до около 1000 мг, альтернативно от около 100 мг до около 600 мг, альтернативно от около 140 мг до около 560 мг соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для лечения злокачественного новообразования, как описано в настоящем документе.

**[00222]** Настоящее изобретение также относится к применению терапевтически эффективного количества в диапазоне от около 100 мг до около 1000 мг, альтернативно от около 100 мг до около 600 мг, альтернативно от около 140 мг до около 560 мг соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для лечения злокачественного новообразования, которое зависит от ингибирования ВТК.

**[00223]** Настоящее изобретение также относится к терапевтически эффективному количеству в диапазоне от около 100 мг до около 1000 мг, альтернативно от около 100 мг до около 600 мг, альтернативно от около 140 мг до около 560 мг соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для применения при лечении злокачественного новообразования, как описано в настоящем документе.

**[00224]** Настоящее изобретение также относится к терапевтически эффективному количеству в диапазоне от около 100 мг до около 1000 мг, альтернативно от около 100 мг до около 600 мг, альтернативно от около 140 мг до около 560 мг

соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для применения в лечении злокачественного новообразования, которое зависит от ингибирования ВТК.

5 **[00225]** Настоящее изобретение также относится к терапевтически эффективному количеству в диапазоне от около 100 мг до около 1000 мг, альтернативно от около 100 мг до около 600 мг, альтернативно от около 140 мг до около 560 мг соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для применения в способе лечения злокачественного новообразования, как описано в настоящем документе.

10 **[00226]** Настоящее изобретение также относится к терапевтически эффективному количеству в диапазоне от около 100 мг до около 1000 мг, альтернативно от около 100 мг до около 600 мг, альтернативно от около 140 мг до около 560 мг соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для применения в способе лечения злокачественного  
15 новообразования, которое зависит от ингибирования ВТК.

**[00227]** Настоящее изобретение также относится к применению терапевтически эффективного количества в диапазоне от около 100 мг до около 1000 мг, альтернативно от около 100 мг до около 600 мг, альтернативно от около 140 мг до около 560 мг соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или  
20 сольвата для производства лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования, как описано в настоящем документе.

**[00228]** Настоящее изобретение также относится к применению терапевтически эффективного количества в диапазоне от около 100 мг до около 1000 мг, альтернативно от около 100 мг до около 600 мг, альтернативно от около 140 мг до около  
25 560 мг соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования, которое зависит от ингибирования ВТК.

**[00229]** В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) определяется результирующим эффектом у пациента, таким как конкретный  
30 фармакокинетический или фармакодинамический профиль после введения. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс.день1)}$  (максимальная концентрация на день 1), составляющей от около 50 нг/мл до около 2500 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III)





концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 0,0001 нг/мл до около 750 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 0,0001 нг/мл до около 500 нг/мл. В некоторых аспектах

5 терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 0,0001 нг/мл до около 250 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 0,0001 нг/мл до около 100 нг/мл. В

10 некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 0,0001 нг/мл до около 50 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около

15 0,0001 нг/мл до около 10 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей от около 50 нг/мл до около 2500 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$  от около

20 66,855 нг/мл до около 2395,4 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей от около 250 нг/мл до около 10 000 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 267,42 нг/мл до около 9581,5 нг/мл. В некоторых аспектах

25 терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей около 435,1 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей около 1740,4 нг/мл.

30

**[00231]** В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$  (площадь под кривой на день 1), составляющей от около 0,0001 нг.ч/мл до около 100 000 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически









составляющей от около 0,0001 нг.ч/мл до около 500 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 0,0001 нг.ч/мл до около 250 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 0,0001 нг.ч/мл до около 200 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 0,0001 нг.ч/мл до около 100 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 0,0001 нг.ч/мл до около 10 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 300 нг.ч/мл до около 15 000 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 312,27 нг.ч/мл до около 13 015 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 0,0001 нг.ч/мл до около 20 000 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 1249,1 нг.ч/мл до около 52 061 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 1000 нг.ч/мл до около 55 000 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей около 2249,7 нг.ч/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей около 8998,9 нг.ч/мл.

**[00233]** В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$  (занятость при максимальной концентрации ВТК на день 1), составляющей около 100% занятости. В некоторых аспектах терапевтически

































представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 0,0001% занятости до около 40% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 0,0001% занятости до около 30% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 0,0001% занятости до около 20% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 0,0001% занятости до около 10% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 0,0001% занятости до около 1% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 75,5% занятости до около 99,3% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей около 80,7% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей около 86,0% занятости. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят один раз в день. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят два раза в день. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят три раза в день. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят перорально.

**[00245]** В некоторых аспектах соединение формулы (III) применяют в качестве терапии первой линии, терапии второй линии, терапии третьей линии, терапии четвертой линии, терапии пятой линии или терапии шестой линии. В некоторых аспектах соединение формулы (III) лечит рефрактерные гематологические злокачественные новообразования. В некоторых аспектах соединение формулы (III) применяют в качестве поддерживающей терапии. В некоторых аспектах соединение

формулы (III) вводят до прогрессирования заболевания, неприемлемой токсичности или до индивидуального выбора.

**[00246]** Кроме того, соединения изобретения могут применяться в

комбинации с дополнительными активными ингредиентами для лечения

5 вышеупомянутых состояний. Дополнительные активные ингредиенты могут вводиться как отдельно для совместного приема с соединением настоящего изобретения, так и могут быть включены вместе с таким агентом в фармацевтическую композицию в соответствии с изобретением. Комбинацию можно применять для повышения эффективности (например, путем включения в комбинацию соединения, усиливающего действие или эффективность активного агента по настоящему изобретению), снижения 10 одного или более побочных эффектов или требуемой дозы активного агента по настоящему изобретению.

**[00247]** Соединения изобретения можно применять сами по себе или в

комбинации с одним или более дополнительными активными компонентами для

15 приготовления фармацевтических композиций изобретения. Фармацевтическая композиция по описанию содержит: (a) эффективное количество по меньшей мере одного соединения в соответствии с описанием; и (b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

**[00248]** В некоторых аспектах соединение формулы (III) можно вводить в

20 комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых аспектах один или более дополнительных терапевтических агентов представляет собой ингибитор Vcl2. В некоторых аспектах ингибитор Vcl2 представляет собой

25 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид), также известный как венетоклак. В некоторых аспектах

30 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид) вводят в соответствии с режимом еженедельного изменения дозировки, включающим введение около 20 мг/сутки в течение первой недели, около 50 мг/сутки в течение второй недели, около 100 мг/сутки в течение третьей недели, 200 мг/сутки в течение третьей недели и 400 мг/сутки в течение четвертой недели и далее. В некоторых аспектах

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамид) вводят перорально. В некоторых аспектах соединение формулы (III) можно вводить в комбинации с

5 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамидом) и ритуксимабом. В некоторых аспектах соединение формулы (III) можно вводить в комбинации с

10 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-5-илокси)бензамидом) и обинутузумабом. В некоторых аспектах соединение формулы (III) и ингибитор  $Vc12$  можно вводить одновременно или последовательно без конкретных промежуточных временных ограничений.

**[00249]** В некоторых аспектах соединение формулы (III) можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. В некоторых аспектах один из более дополнительных терапевтических агентов представляет собой циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизон и ритуксимаб (R-СНОР).

**[00250]** В некоторых аспектах способ лечения неходжкинской лимфомы (NHL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 140 до около 560 мг соединения формулы (III). В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс., день 1)}$ , составляющей от около 429,75 нг/мл до около 1719 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс., равн.)}$ , составляющей от около 435,1 нг/мл до около 1740,4 нг/мл. В некоторых аспектах введение соединения формулы (III) осуществляют один раз в день или два раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с R-СНОР. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с венетоклаксом. Венетоклакс вводят в соответствии с режимом еженедельного изменения дозировки, включающим в себя введение около 20 мг/сутки в течение первой недели, около 50 мг/сутки в течение второй недели, около 100 мг/сутки в течение третьей недели, 200 мг/сутки в течение третьей недели и 400 мг/сутки в течение

четвертой недели и далее. В некоторых вариантах осуществления NHL является рецидивирующей или рефрактерной NHL.

**[00251]** В некоторых аспектах способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 140 до около 560 мг соединения формулы (III). В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс., день 1)}$ , составляющей от около 429,75 нг/мл до около 1719 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс., равн.)}$ , составляющей от около 435,1 нг/мл до около 1740,4 нг/мл. В некоторых аспектах введение соединения формулы (III) осуществляют один раз в день или два раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с R-СНОР. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с венетоклаксом. Венетоклаксом вводят в соответствии с режимом еженедельного изменения дозировки, включающим в себя введение около 20 мг/сутки в течение первой недели, около 50 мг/сутки в течение второй недели, около 100 мг/сутки в течение третьей недели, 200 мг/сутки в течение третьей недели и 400 мг/сутки в течение четвертой недели и далее. В некоторых вариантах осуществления DLBCL является рецидивирующей или рефрактерной DLBCL.

**[00252]** В некоторых аспектах способ лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 140 до около 560 мг соединения формулы (III). В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс., день 1)}$ , составляющей от около 429,75 нг/мл до около 1719 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс., равн.)}$ , составляющей от около 435,1 нг/мл до около 1740,4 нг/мл. В некоторых аспектах введение соединения формулы (III) осуществляют один раз в день или два раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с R-СНОР. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с венетоклаксом. Венетоклаксом вводят в соответствии с режимом еженедельного изменения дозировки, включающим в себя введение около 20 мг/сутки в течение первой недели, около 50 мг/сутки в течение второй недели, около 100 мг/сутки в течение третьей недели, 200 мг/сутки в течение третьей недели и 400 мг/сутки в течение

четвертой недели и далее. В некоторых вариантах осуществления MCL является рецидивирующей или рефрактерной MCL.

**[00253]** В некоторых аспектах способ лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 140 до  
5 около 560 мг соединения формулы (III). В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей от около 429,75 нг/мл до около 1719 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к  
10 концентрации  $C_{(макс., равн.)}$ , составляющей от около 435,1 нг/мл до около 1740,4 нг/мл. В некоторых аспектах введение соединения формулы (III) осуществляют один раз в день или два раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с R-СНОР. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с венетоклаксом. Венетоклаксом вводят в соответствии с режимом  
15 еженедельного изменения дозировки, включающим в себя введение около 20 мг/сутки в течение первой недели, около 50 мг/сутки в течение второй недели, около 100 мг/сутки в течение третьей недели, 200 мг/сутки в течение третьей недели и 400 мг/сутки в течение четвертой недели и далее. В некоторых вариантах осуществления FL является рецидивирующей или рефрактерной FL.

**[00254]** В некоторых аспектах способ лечения лимфомы маргинальной зоны (MZL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 140 до около 560 мг соединения формулы (III). В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей от около 429,75 нг/мл  
25 до около 1719 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс., равн.)}$ , составляющей от около 435,1 нг/мл до около 1740,4 нг/мл. В некоторых аспектах введение соединения формулы (III) осуществляют один раз в день или два раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с R-СНОР. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с венетоклаксом. Венетоклаксом вводят в соответствии с режимом  
30 еженедельного изменения дозировки, включающим в себя введение около 20 мг/сутки в течение первой недели, около 50 мг/сутки в течение второй недели, около 100 мг/сутки в течение третьей недели, 200 мг/сутки в течение третьей недели и 400 мг/сутки в течение

четвертой недели и далее. В некоторых вариантах осуществления MZL является рецидивирующей или рефрактерной MZL

**[00255]** В некоторых аспектах способ лечения хронического

лимфоцитарного лейкоза (CLL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 140 до около 560 мг соединения формулы (III). В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей от около 429,75 нг/мл до около 1719 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс., равн.)}$ , составляющей от около 435,1 нг/мл до около 1740,4 нг/мл. В некоторых аспектах введение соединения формулы (III) осуществляют один раз в день или два раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с R-СНОР. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с венетоклаксом. Венетоклакс вводят в соответствии с режимом еженедельного изменения дозировки, включающим в себя введение около 20 мг/сутки в течение первой недели, около 50 мг/сутки в течение второй недели, около 100 мг/сутки в течение третьей недели, 200 мг/сутки в течение третьей недели и 400 мг/сутки в течение четвертой недели и далее. В некоторых вариантах осуществления CLL является рецидивирующей или рефрактерной CLL.

**[00256]** В некоторых аспектах способ лечения малой лимфоцитарной

лимфомы (SLL) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 140 до около 560 мг соединения формулы (III). В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей от около 429,75 нг/мл до около 1719 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс., равн.)}$ , составляющей от около 435,1 нг/мл до около 1740,4 нг/мл. В некоторых аспектах введение соединения формулы (III) осуществляют один раз в день или два раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с R-СНОР. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с венетоклаксом. Венетоклакс вводят в соответствии с режимом еженедельного изменения дозировки, включающим в себя введение около 20 мг/сутки в течение первой недели, около 50 мг/сутки в течение второй недели, около 100 мг/сутки в течение третьей недели, 200 мг/сутки в течение третьей недели и 400 мг/сутки в течение

четвертой недели и далее. В некоторых вариантах осуществления SLL является рецидивирующей или рефрактерной SLL.

**[00257]** В некоторых аспектах способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема (WM) у субъекта включает введение терапевтически эффективной дозы от около 140 до около 560 мг соединения формулы (III). В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день1)}$ , составляющей от около 429,75 нг/мл до около 1719 нг/мл. В некоторых аспектах терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс., равн.)}$ , составляющей от около 435,1 нг/мл до около 1740,4 нг/мл. В некоторых аспектах введение соединения формулы (III) осуществляют один раз в день или два раза в день. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с R-СНОР. В некоторых аспектах соединение формулы (III) вводят в комбинации с венетоклаксом. Венетоклаксом вводят в соответствии с режимом еженедельного изменения дозировки, включающим в себя введение около 20 мг/сутки в течение первой недели, около 50 мг/сутки в течение второй недели, около 100 мг/сутки в течение третьей недели, 200 мг/сутки в течение третьей недели и 400 мг/сутки в течение четвертой недели и далее. В некоторых вариантах осуществления WM является рецидивирующей или рефрактерной WM.

**[00258]** В некоторых аспектах соединение формулы (III) можно вводить в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, выбранными из группы, состоящей из химиотерапевтического агента, стероида, иммунотерапевтического агента, таргетной терапии и любой их комбинации. В некоторых аспектах один или более дополнительных терапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, ингибитор пути рецептора В-клеток, ингибитор передачи сигналов рецептора В-клеток, ингибитор рецептора PI3K, ингибитор IAP, ингибитор mTOR, радиоиммунотерапевтический агент, повреждающий ДНК агент, ингибитор протеосомы, ингибитор гистондеацетилазы, ингибитор протеинкиназы, ингибитор Hedgehog, ингибитор Hsp90, ингибитор теломеразы, ингибитор Jak1/2, ингибитор протеазы, ингибитор PKC, ингибитор PARP и любая их комбинация. В некоторых аспектах ингибитор пути рецептора В-клеток включает, но не ограничивается ими, ингибитор CD79A, ингибитор CD79B, ингибитор CD19, ингибитор Lyn, ингибитор Syk, ингибитор PI3K, ингибитор Bink, ингибитор PLC $\gamma$ , ингибитор PKC $\beta$  или ингибитор митоген-активируемой передачи сигнала протеинкиназы (например, U0126, PD98059,



PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин, LY294002) или их комбинацию. В некоторых аспектах один или более дополнительных терапевтических агентов включают, но не ограничиваются ими, хлорамбуцил, ифосфамид, доксорубицин, мезалазин, талидомид, леналидомид, темсиролимус, эверолимус, флударабин, фостаматиниб, паклитаксел, доцетаксел, офатумумаб, ритуксимаб, дексаметазон, преднизон, CAL-101, ибритумомаб, тозитумаб, бортезомиб, пентостатин, эндотатин, циклофосфамид, гидроксидаунорубицин, винкристин, преднизолон, ритуксимаб, бендамустин, этопозид, преднизолон и любую их комбинацию. В некоторых аспектах один или более терапевтических агентов представляют собой азотистый иприт, включая, но не ограничиваясь ими, бендамустин, хлорамбуцил, хлорметин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, преднимустин, трофосфамид; Алкилсульфонаты, такие как, но не ограничиваясь ими, бусултан, манносульфат, треосульфат; Этиленимины, карбоквон, тиотепа, триазиквон; Нитрозомочевины, такие как, но не ограничиваясь ими, кармустин, фотемустин, ломустин, нимустин, ранимустин, семустин, стрептозоцин; Эпоксиды, такие как, но не ограничиваясь ими, этоглуцид; Другие алкилирующие агенты, такие как, но не ограничиваясь ими, дакарбазин, митобронитол, пипоброман, темозоломид, аналоги фолиевой кислоты, такие как, но не ограничиваясь ими, метотрексат, перметрексед, пралатрексед, ралтитрексед; Пуриновые аналоги, такие как, но не ограничиваясь ими, кладрибин, клофарабин, флударабин, меркаптопурин, неларабин, тиогуанин; Пиримидиновые аналоги, такие как, но не ограничиваясь ими, азациитидин, капецитабин, кармофур, цитарабин, децитабин, фторурацил, гемцитабин, тегафур; Барвинок, алкалоиды, такие как, например, винбластин, винкристин, виндезин, винфлунин, винорелбин; Производные подофиллотоксина, такие как, но не ограничиваясь ими, этопозид, тенипозид; Производные колхицина, такие как, но не ограничиваясь ими, демеколцин; Таксаны, такие как, но не ограничиваясь ими, доцетаксел, паклитаксел, паклитаксел полиглюксекс; Другие растительные алкалоиды и природные продукты, такие как, но не ограничиваясь им, трабектедин; Актиномицины, такие как, но не ограничиваясь им, дактиномицин; Антрациклины, такие как, например, акларубицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон, пирарубицин, валрубицин, зорубинцин; Другие цитотоксические антибиотики, такие как, но не ограничиваясь ими, блеомицин, иксабепилон, митомицин, пликамицин; Платиновые соединения, такие как, например, карбоплатин, цисплатин, оксалиплатин, сатраплатин; Метилгидразины, такие как, но не ограничиваясь ими, прокарбазин; Сенсбилизаторы,

такие как, но не ограничиваясь ими, аминоклевулиновая кислота, эфапроксирал, метиламиноклевулилат, порфимер натрия, темпорфм; Ингибиторы протеинкиназы, такие как, но не ограничиваясь ими, дазатиниб, эрлотиниб, эверолимус, гефитиниб, иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазонаниб, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус;

5 Другие противоопухолевые агенты, такие как, но не ограничиваясь ими, алитретиноин, альтретамин, амзакрин, анагрелид, триоксид мышьяка, аспарагиназа, бексаротен, бортезомиб, целекоксиб, денилейкин дифтитокс, эстрамустин, гидроксикарбамид, иринотекан, ионидамин, масопрокол, милтефоэин, митогуазон, митотан, облимерсен, пегаспаргаза, пентостатин, ромидепсин, ситимаген цераденовек, тиазофурин, топотекан,

10 третиноин, вориностат; Эстрогены, такие как, но не ограничиваясь ими, диэтилстилбенол этинилэстрадиол, фосфестрол, полиэстрадиолфосфат, Прогестагены, такие как, но не ограничиваясь ими, гестонорон, медроксипрогестерон, мегестрол, Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона, такие как, но не ограничиваясь ими, бусерелин, гозерелин, лейпрорелин, трипторелин; Антиэстрогены, такие как, но не

15 ограничиваясь ими, фулвестрант, тамоксифен, торемифен; Антиандрогены, такие как, но не ограничиваясь ими, бикалутамид, флутамид, нилутамид, ингибиторы ферментов, аминоклеветимид, анастрозол, эксеместан, форместан, летрозол, ворозал; Другие антагонисты гормонов, такие как, но не ограничиваясь ими, абареликс, дегареликс; Иммуностимулирующие вещества, такие как, но не ограничиваясь ими, гистамина

20 дигидрохлорид, мифамуртид, пидотимод, плериксафор, роквинимекс, тимопентин; Иммунодепрессанты, такие как, но не ограничиваясь ими, эверолимус, гусперимус, лефлуномид, микофеноловая кислота, сиролимус; Ингибиторы кальциневрина, такие как, но не ограничиваясь ими, циклоспорин, такролимус; Другие иммунодепрессанты, такие как, но не ограничиваясь ими, азатиоприн, леналидомид, метотрексат, талидомид;

25 и радиофармацевтические препараты, такие как, но не ограничиваясь ими, иобенгуан. Интерфероны, интерлейкины, факторы некроза опухоли, факторы роста и т. п., иммуностимуляторы, такие как, но не ограничиваясь ими, анцестим, филграстим, ленограстим, молграмостим, пегфилграстим, сарграмостим; Интерфероны, такие как, но не ограничиваясь ими, интерферон альфа природный, интерферон альфа-2а, интерферон

30 альфа-2b, интерферон альфакон-1, интерферон альфа-n1, интерферон бета природный, интерферон бета-1а, интерферон бета-1b, интерферон гамма, пегинтерферон альфа-2а, пегинтерферон альфа-2b; Интерлейкины, такие как, но не ограничиваясь ими, альдеслейкин, опрелвекин; Другие иммуностимуляторы, такие как, но не ограничиваясь ими, вакцина БЦЖ, глатирамера ацетат, дигидрохлорид гистамина, иммуноцианин,

лентинан, вакцина против меланомы, мифамуртид, пегадемаза, пидотимод, плериксафор, поли I:C, поли ICLC, роквинимекс, тазонермин, тимопентин; Иммунодепрессанты, такие как, но не ограничиваясь ими, абатацепт, абетимус, алефацепт, антилимфоцитарный иммуноглобулин (лошадь), антитимоцитарный

5 иммуноглобулин (кролик), экулизумаб, эфализумаб, эверолимус, гусперимус, лефлуномид, муромаб-CD3, микофеноловая кислота, натализумаб, сиролимус; Ингибиторы ФНО-альфа, такие как, например, адалимумаб, афелимомаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт голимумаб, инфликсимаб; Ингибиторы интерлейкина, такие как, но не ограничиваясь ими, анакинра, базиликсимаб, канакумаб, даклизумаб, меполизумаб,

10 рилонацепт, тоцилизумаб, устекинумаб; Ингибиторы кальциневрина, такие как, но не ограничиваясь ими, циклоспорин, такролимус; Другие иммунодепрессанты, такие как, но не ограничиваясь ими, азатиоприн, леналидомид, метотрексат, талидомид, адалимумаб, алемтузумаб, базиликсимаб, бевацизумаб, цетуксимаб, цертолизумаб пегол, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, гемтузумаб, ибритумомаб тиуксетан,

15 инфликсимаб, муромонаб-CD3, натализумаб, панитумумаб, ранибизумаб, ритуксимаб, тозитумомаб, трастузумаб. Дополнительные схемы лечения рака включают моноклональные антитела, такие как, но не ограничиваясь ими, алемтузумаб, бевацизумаб, катумаксамаб, цетуксимаб, эдреколомаб, гемтузумаб, офатумумаб, панитумумаб, ритуксимаб, трастузумаб, иммунодепрессанты, экулизумаб, эфализумаб,

20 муромаб-CD3, натализумаб; Ингибиторы ФНО-альфа, такие как, но не ограничиваясь ими, адалимумаб, афелимомаб, цертолизумаб пегол, голимумаб, инфликсимаб, ингибиторы интерлейкина, базиликсимаб, канакинумаб, даклизумаб, меполизумаб, тоцилизумаб, устекинумаб, радиофармацевтические препараты, ибритумомаб тиуксетан, тозитумомаб; Другие моноклональные антитела, такие как, но не

25 ограничиваясь ими, абаговомаб, адекатумумаб, алемтузумаб, моноклональное антитело против CD30 Xtab2513, моноклональное антитело против MET MetMab, аполизумаб, апомаб, арцитумомаб, базиликсимаб, биспецифическое антитело 2B1, блинатумомаб, брентуксимаб ведотин, капромаб пендетид, циксутумумаб, клаудиксимаб, конатумумаб, дацетузумаб, деносумаб, экулизумаб, эпратузумаб, эпратузумаб, эртумаксамаб,

30 этарацизумаб, фигитумумаб, фрезолимумаб, галиксимаб, ганитумаб, гемтузумаб озогамин, глембатумумаб, ибритумомаб, инотузумаб озогамин, ипилимумаб, лексатумумаб, линтузумаб, линтузумаб, лукатумумаб, мапатумумаб, матузумаб, милатузумаб, моноклональные антитела СС49, нецитумумаб, нимотузумаб, офатумумаб, ореговомаб, пертузумаб, рамакурумаб, ранибизумаб, сиплизумаб,

сонепцизумаб, танезумаб, тозитумомаб, трастузумаб, тремелимумаб, тукотузумаб  
целниолейкин, велтузумаб, визилизумаб, волоциксимаб, залутумумаб. Дополнительные  
схемы лечения рака включают агенты, которые влияют на микроокружение опухоли,  
такие как, но не ограничиваясь ими, клеточная сигнальная сеть (например, сигнальный  
5 путь фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), передача сигналов от В-клеточного  
рецептора и рецептора IgE). В некоторых аспектах один или более терапевтических  
агентов представляют собой ингибитор передачи сигнала PI3K или ингибитор  
сус-киназы. В одном аспекте ингибитор syk представляет собой R788. В другом аспекте  
представлен ингибитор PKC $\alpha$ , такой как, но не ограничиваясь им, энзастаурин. Примеры  
10 агентов, влияющих на микроокружение опухоли, включают, но не ограничиваются ими,  
ингибитор передачи сигнала PI3K, ингибитор сус-киназы, ингибиторы протеинкиназы,  
такие как, но не ограничиваясь ими, дазатиниб, эрлотиниб, эверолимус, гефитиниб,  
иматиниб, лапатиниб, нилотиниб, пазонаниб, сорафениб, сунитиниб, темсиролимус;  
Другие ингибиторы ангиогенеза, такие как, но не ограничиваясь ими, GT-111, JI-101, RI  
15 530; Другие ингибиторы киназы, такие как, например, AC220, AC480, ACE-041, AMG  
900, AP24534, Аргу- 614, AT7519, AT9283, AV-951, акситиниб, AZDI 152, AZD7762,  
AZD8055, AZD8931, бафетиниб, BAY 73-4506, BGJ398, EG 1226, BI 811283, BI6727, BI  
HI 1120, BIBW 2992, BMS-690154, BMS-777607, BMS-863233, BSK-461364, CAL-101,  
CER-11981, CYC 116, DCC-2036, динациклиб, лактат довитиниба, E7050, EMD 1214063,  
20 ENMD-2076, фостаматиниб динатрия, GSK2256098, GSK690693, INCB18424, INN<sub>0-406</sub>,  
JNJ-26483327, JX- 594, KX2- 391, лимфаниб, LY2603618, MGCD265, MK-0457, MK1496,  
MLN8054, MLN8237, MP470, NMS-1116354, NMS-1286937, ON O1919.Na, OSI-027,  
OSI-930, ингибитор Btk, PF- 00562271, PF-02341066, PF-03814735, PF-04217903,  
PF-04554878, PF-04691502, PF- 3758309, PHA- 739358, PLC3397, прогенипозтин, R547,  
25 R763, рамуцирумаб, регорафениб, R05185426, SAR103168, S3333333CH 727965,  
SGI-1176, SGX523, SNS-314, TAK-593, TAK-901, TKI258, TLN-232, TTP607, XL 147,  
XL228. XL281R05126766, XL418, XL765, ингибиторы передачи сигнала  
митоген-активируемой протеинкиназы, такие как, но не ограничиваясь ими, U0126,  
PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43- 9006,  
30 вортманнин или LY294002; ингибиторы Syk; ингибиторы mTOR; и антитела (например,  
ритуксан), адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивицин;  
акларубицин; акодазола гидрохлорид; акронин, адозелезин; альдеслейкин; алтретамин;  
амбомицин; аметантрона ацетат; аминоклутетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин;  
аспарагиназа, асперлин; азациитидин; азетепу; азотомицин; батимастат; бензодепу;

бикалутамид; бисантрена гидрохлорид; биснафида димезилат; бизелезин; блеомицина сульфат; бреквинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин кармустин; камбицина гидрохлорид; карзелезин; цедефингол; хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; криснатола мезилат;

5 циклофосфамид; цитарабин, дакарбазин, даунорубицина гидрохлорид; децитабин; дексоннаплатин; дезагуанин; дезагуанина мезилат; диазиквон; доксорубицин; доксорубицина гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифена цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин; эдатрексат; эфлорнитина гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин; энпромат; эпипропидин; эпирубицина гидрохлорид; эрбулозол;

10 эзорубицина гидрохлорид; эстрамустин, эстрамустин фосфат натрия; этанидазол; этопозид, этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид, флоксуридин, флударабина фосфат; фторурацил; флуорцитабин; фосквидон; фостриецин натрия, гемцитабин; гемцитабина гидрохлорид; гидроксимочевину; идарубицина гидрохлорид; ифосфамид; иимофозин; интерлейкин II (включая

15 рекомбинантный интерлейкин II или rIL2), интерферон альфа-2а; интерферон  $\alpha$ -2b; интерферон  $\alpha$ -n1; интерферон  $\alpha$ -n3; интерферон бета-1а; интерферон гамма-1b; ипроплатин; иринотекана гидрохлорид; ланреотида ацетат; летрозол; лейпролида ацетат, лиарозола гидрохлорид; иомотрексол натрия; ломустин; лозоксантрона гидрохлорид; мазопрокол; майтанзин; меклоретамин гидрохлорид; мегестрола ацетат;

20 меленгестрола ацетат, мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепу; митиндомид; митокарцин, митокромин; митогинин; митомальцин, митомицин; митоспер; митотан; митоксантрона гидрохлорид; микофеноловую кислоту; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксизуран; пэгаспаргазу; пелиомицин; пентамустин; пепломицина сульфат, перфосфамид;

25 пипоброман; пипосульфат, пироксантрона гидрохлорид, пликамицин, пломестан; порфимер натрия, порфирамицин; преднимустин; прокарбазина гидрохлорид; пурамицин; пурамицина гидрохлорид; пиразофурин; рибоприм; роглетимид; сафмгол, сафмгола гидрохлорид, семустин; симтразен; спарфозат натрия; спарсомицин; спирогермания гидрохлорид; спиромустин; спироплатин; стрептонигрин; стрептозоцин;

30 сулофенур; тализомицин; текогалан натрия, тегафур, телоксантрона гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин, торемифена цитрат; трестолон ацетат; трицирибина фосфат; триметрексат; триметрексата глюкуронат; трипторелин; тубулозола гидрохлорид; урамустин; уредепу; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристина

сульфат; виндезин; виндезина сульфат; винепидина сульфат; винглицината сульфат;  
 винлейрозина сульфат; винорелбина тартрат; винрозидина сульфат; винзолидина  
 сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицина гидрохлорид; 20-эпи-1,  
 25-дигидроксивитамин D3; 5-этинилурацил, абиратерон; акларубицин; ацилфульвен;  
 5 адеципенол; адозелезин; альдеслейкин, антагонисты ALL-ТК; альтретамин,  
 амбамустин; амидокс; амифостин; аминоклевулиновую кислоту; амрубицин; амсакрин;  
 анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D;  
 антагонист G; антареликс; антидорсализирующий морфогенетический белок-I;  
 антиандроген, карцинома предстательной железы; антиэстрогены; антинеопластон;  
 10 антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколина глицинат; модуляторы гена апоптоза;  
 регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ara-CDP-DL-PTBA; аргининдезаминаза;  
 асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3;  
 азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные бакатина III, баланол; батимастат;  
 антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные  
 15 бета-лактама; бета-алетин; бетакламицин В; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF:  
 бикалутамид; бизантрен; бисазиридирилспермин; биснафид, бистратен А; бизелезин;  
 брефлат; бропиримин; будотитан; бутионин сульфоксимин; кальципотриол; кальфостин  
 С; производные камптотецина, IL-2 оспы канареек, капецитабин;  
 карбоксамид-аминотриазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3, CARN 700; ингибитор,  
 20 полученный из хряща; карзелезин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаннопермин;  
 цекропин В; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалина сульфонамид; цикапрост;  
 цис-порфирин; кладрибин, аналоги кломифена; клотримазол; коллисмидин А,  
 кохизмицин В; комбретастатин Ad; аналог комбретастатина; конагенин; крамбесцидин  
 816; криснатол; криптофицин 8; производные криптофицина А курацин А;  
 25 циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; цитарабина окфосфат;  
 цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин В;  
 дезлорелин; дексаметазон; дезоксифосфамид; декстразоксан; дексверапамил, диазиквон;  
 дидемнин D: дидокс; диэтилнорспермин; дигидро-5-азациитидин; 9-диоксамицин;  
 дифенилспиромустин; докозанол, доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен;  
 30 дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб;  
 эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина;  
 агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозидида фосфат, экземестан;  
 фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстим; финастерид; флавопиридол;  
 флезеластин; флуастерон; флударабин; фтордаунонмицина гидрохлорид; форфенимекс;

форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиния тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметиленбисацетамид; гиперцин; ибандроновая кислота; идарубицин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат;

5 имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; инсулин, такой как, например, ингибитор рецептора фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; иобенгуан; иодоксорибицин; ипомеанол, 4-; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогахондрин В; итасетрон; джасплакинолид; кагалалид F;

10 ламелларин-N триацетат; ланреотид; леинамицин; ленограстим; лентинана сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор ингибирования лейкоза; лейкоцитарный альфа-интерферон; лейпролид + эстроген + прогестерон, лейпрорелин; левамизол, харозол, линейный аналог полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные платиновые соединения; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лосоксантрон; ловастатин, локсорибин; луртотекан; лютеция

15 тексафирин; лизотиллин; литические пептиды, майтанзин; манностатин А; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матричных металлопротеиназ; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор MIF; мифепристон; милтефозин; миримостим; несовпадающая двухцепочечная РНК; митогуазон; митолакрал, аналоги митомицина; митонафид;

20 митотоксический фактор роста фибробластов-сапорин; митоксантрон; мофаротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека; монофосфориллипид A+sk клеточной стенки миобактерии; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости; терапия на основе множественного супрессора опухоли 1; горчичное противораковое средство; микапероксид В; экстракт

25 стенки микобактерий, мирапорон; N-ацетилдиналин; N-замещенные бензамиды; нафаребин; нагрестип; налоксон + пентазоцин; напавин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновая кислота; нейтральная эндопептидаза, нилутамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; Об-бензилгуанин; октреотид; окиценон; олигонуклеотиды; онапристон;

30 ондасетрон; ондасетрон; орацин; пероральный индуктор цитокина; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин, оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновая кислота; панакситриол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пэгаспаргазу; пельдезин; пентозан полисульфат натрия, пентостатин; пентрозол; перфлуброн, перфосфамид; периллиловый спирт; феназиномицин; фенилацетат;

ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпина гидрохлорид; пирарубицин, пиритриксим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена, платиновый комплекс; платиновые соединения, комплекс платина-триамин; порфимер натрия; порфирамицин, преднизон; пропил-бис-акридон; простагландин J2; ингибиторы

5 протеасом; иммуномодулятор на основе протеина А, ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроводоросли; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пурипнуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридокселированного гемоглобина и полиоксиэтилена; антагонисты *raf*; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы

10 *ras*-фарнезилпротеинтрансферазы; ингибиторы *ras*; ингибитор *ras*-GAP; ретеллиптин деметилированный; рения Re 186 этидронат; ризоксин; рибозимы; ретинамид RII; роглетимид; рохитукин; ромуртид; роквинимекс; рубигинон BI; рубоксил; сафингол; саинтопин, SarCNU, саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; ингибитор старения 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы передачи сигнала; модуляторы

15 передачи сигнала; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофиран; собузоксан; борокапнат натрия; фенилацетат натрия; солверол; соматомедин-связывающий белок; сонермин; спарфосовая кислота; спикамицин D; спирумустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина;

20 сульфинозин; сверхактивный антагонист вазоактивных кишечных пептидов; сурадиста; сурамин; свайнсонин; синтетические гликозаминогликаны; талимустин; тамоксифена метиодид; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапирилий; ингибиторы теломеразы, темопорфин; темозоломид, тенипозид; тетрахлордекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина;

25 тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; тиреотропный гормон; этилолово этиопурпурин; тирапазамин; титаноцена бихлорид; топсентин; торемифен; тотипотентный фактор стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; тринтетрексат; трипторелима трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор,

30 ингибирующий рост урогенитального синуса; антагонисты рецепторов урокиназы; вапреотид; вариолин В; векторная система, генная терапия эритроцитов, веларезол; верамин; вердины, вертепорфим; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон; зениплатин; зиласкорб; и циностатин-стималамер. Еще другие противораковые агенты, которые можно использовать в комбинации с соединением



формулы (III), включают алкилирующие агенты, антиметаболиты, природные продукты или гормоны, такие как, но не ограничиваясь ими, азотистые иприты (такие как, но не ограничиваясь ими, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил и т. д.), алкилсульфонаты (такие как, но не ограничиваясь ими, бусульфан), нитромочевины (такие как, но не ограничиваясь ими, кармустин, ломустин и т. д.), или триазины (дакарбазин и т. д.). Примеры антиметаболитов включают в себя, но не ограничиваются ими, аналог фолиевой кислоты (такой как, но не ограничиваясь им, метотрексат) или пиримидиновые аналоги (такой как, но не ограничиваясь им, цитарабин), пуриновые аналоги (такие как, но не ограничиваясь ими, меркаптопурин, дуогуанин, пентостатин).

10 Примеры алкилирующих агентов, которые можно использовать в комбинации соединений формулы (III), включают, но не ограничиваются ими, азотистые иприты (такие как, помимо прочего, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан и т. д.), этиленимин и метилмеламины (такие как, но не ограничиваясь ими, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (такие как, но не ограничиваясь ими, бусульфан), нитрозомочевины (такие как, но не ограничиваясь ими, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин и т. д.) или триазины (дакарбазин и т. д.). Примеры антиметаболитов включают в себя, но не ограничиваются ими, аналог фолиевой кислоты (такой как, но не ограничиваясь им, метотрексат) или пиримидиновые аналоги (такой как, но не ограничиваясь им, фторурацил, флоксуридин, цитарабин), пуриновые аналоги (такие как, но не ограничиваясь ими, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин. Примеры противораковых агентов, которые действуют путем остановки клеток в фазе G2-M за счет стабилизации микротрубочек и которые можно использовать в сочетании с соединением-ингибитором Vtk, включают, но не ограничиваются ими, следующие имеющиеся в продаже лекарственные средства и лекарственные средства, находящиеся в стадии разработки: Эрбулозол (также известный как R-55104), доластатин 10 (также известный как DLS-10 и NSC-376128), мивобулина изетионат (также известный как C1-980), винкристин, NSC-639829, дискодермолид (также известный как NVP-XX)-A-296), АВТ-751 (Abbott, также известный как E-7010), алториртины (такие как алториртин А и алториртин С), спонгистатины (такие как спонгистатин 1, спонгистатин 2, спонгистатин 3, спонгистатин 4, спонгистатин 5). Спонгистатин 6, спонгистатин 7, спонгистатин 8 и спонгистатин 9), цемадотина гидрохлорид (также известный как LU-103793 и NSC-D-669356), эпотилоны (такие как эпотилон А, эпотилон В, эпотилон С (также известный как дезоксиэпотилон А или dЕрoА), эпотилон D (также известный как KOS-862, dЕрoВ и дезоксиэпотилон В), эпотилон Е, эпотилон F, эпотилона В N-оксид,

эпотилона А N-оксид, 16-аза-эпотилон В, 2I-аминоэпотилон В (также известный как BMS-310705), 21-гидроксиэпотилон D (также известный как дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26-фторэпотилон), ауристин PE (также известный как NSC-654663), соблидотин (также известный как TZT-1027), LS -4559-P (Pharmacia, также известный как LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, также известный как LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-112378 (Aventis), винкристина сульфат, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, также известный как WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Венгерская Академия наук), BSF-223651 (BASF, также известный как ILX-651 и LU -223651), SAN-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-138 (Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), криптофицин 52 (также известный как LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, также известный как A VE-8063 A и CS-39.HCl), AC-7700 (Ajinomoto, также известный как AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl и RPR-258062A), вителиуамид, тубулизин А, канаденсол, центауреидин (также известный как NSC-106969), T-138067 (Tularik, также известный как T-67, TL-138067 и TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, также известный как DDE-261 и WHI-261), H10 (Университет штата Канзас), H16 (Университет штата Канзас), онкоцидин А1 (также известный как BTO-956 и DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), фиджианолид В, лайдмалид, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, также известный как SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine также известный как MF-569), наркозин (также известный как NSC-5366), наскапин, D-24851 (Asia Medica), A-105972 (Abbott), гемиастерлин, 3-В А АВU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, также известный как asMF-191), TMPN (Университет штата Аризона), ванадоценацетилацетонат, T-138026 (Tularik), монсатрол, инаночин (также известный как NSC-698666), 3-1AABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, также известный как T-900607), RPR-115781 (Aventis), элейтеробины (такие как десметилэлейтеробин, дезаэтилэлейтеробин, изоэлейтеробин А и Z-элейтеробин), карибеозид, карибаолин, галихондрин В, D-64131 (Asia Medica), D-68144 (Asta Medica), диазонамид А, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), таккалонолид А, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), диозостатин, (-)-фенилагистин (также известный как NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), миосеверин Б, D-43411 (Zentaris, также известный как D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), НТИ-286 (также известный как SPA-110, трифторацетатная соль) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), ресверастатина фосфат натрия, BPR-OY-007

(Национальные научно-исследовательские институты здравоохранения) и SSR-250411 (Sanofi).

**[00259]** В некоторых аспектах соединение формулы (III) и дополнительный терапевтический агент можно вводить одновременно, параллельно или последовательно без каких-либо конкретных промежуточных ограничений по времени.

**[00260]** Формы доставки фармацевтических композиций, содержащих одну или более единиц дозирования активных агентов, можно получать с применением приемлемых фармацевтических эксципиентов и методик составления композиций, известных в настоящее время или доступных специалистам в данной области в будущем. Композиции можно вводить с применением способов, обладающих признаками изобретения, приемлемым путем доставки, например, перорально, парентерально, ректально, местно, через глаза или путем ингаляции.

**[00261]** Препарат может быть представлен в форме таблеток, капсул, саше, драже, порошков, гранул, пастилок, порошков для восстановления, жидких препаратов или суппозиториев. Композиции предпочтительно приготовлены для внутривенной инфузии, местного введения или перорального введения.

**[00262]** Для перорального введения соединения настоящего изобретения могут быть обеспечены в форме таблеток или капсул или в виде раствора, эмульсии или суспензии. Для получения композиций для перорального применения соединения можно вводить в состав с получением дозы, например, от около 0,05 до около 100 мг/кг в сутки, или от около 0,05 до около 35 мг/кг в сутки, или от около 0,1 до около 10 мг/кг в сутки. Например, суммарную суточную дозу от около 5 мг до 5 г в сутки можно получать путем введения дозы один, два, три или четыре раза в сутки.

**[00263]** Таблетки для перорального применения могут включать в себя соединение в соответствии с настоящим изобретением в смеси с фармацевтически приемлемыми эксципиентами, такими как инертные разбавители, разрыхляющие агенты, связывающие агенты, смазывающие агенты, подсластители, ароматизирующие агенты, красящие агенты и консервирующие агенты. Приемлемые инертные наполнители включают карбонат натрия и кальция, фосфат натрия и кальция, лактозу, крахмал, сахар, глюкозу, метилцеллюлозу, стеарат магния, маннит, сорбит и т. п. Примеры жидких эксципиентов для перорального применения включают этанол, глицерин, воду и т. п. Приемлемыми разрыхляющими агентами являются крахмал, поливинилпирролидон (ПВП), крахмалгликолят натрия, микрокристаллическая целлюлоза и альгиновая кислота. Связывающие агенты могут включать крахмал и

желатин. Смазывающий агент, при его наличии, может представлять собой стеарат магния, стеариновую кислоту или тальк. При необходимости таблетки могут быть покрыты таким материалом, как глицерилмоностеарат или глицерилдистеарат, для отсрочки всасывания в желудочно-кишечном тракте, или они могут иметь

5 кишечнорастворимое покрытие.

**[00264]** Капсулы для перорального введения включают в себя твердые и мягкие желатиновые капсулы. Для получения твердых желатиновых капсул соединения по описанию могут быть смешаны с твердым, полутвердым или жидким разбавителем. Мягкие желатиновые капсулы могут быть получены путем смешивания соединения по

10 описанию с водой, маслом, таким как арахисовое или оливковое масло, жидким парафином, смесью моноглицеридов и диглицеридов короткоцепочечных жирных кислот, полиэтиленгликолем 400 или пропиленгликолем.

**[00265]** Жидкости для перорального введения могут быть представлены в форме суспензий, растворов, эмульсий или сиропов, или они могут быть лиофилизованы

15 или представлены в сухом виде для восстановления водой или другой приемлемой несущей средой перед применением. Такие жидкие композиции могут необязательно содержать фармацевтически приемлемые эксципиенты, такие как суспендирующие агенты (например, сорбит, метилцеллюлозу, альгинат натрия, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель алюминия стеарата и т. п.);

20 неводные несущие среды, например масло (например, миндальное масло или фракционированное кокосовое масло), пропиленгликоль, этиловый спирт или воду; консерванты (например, метил- или пропил-п-гидроксibenзоат или сорбиновую кислоту); смачивающие агенты, такие как лецитин; и, при необходимости, ароматизирующие или красящие агенты.

**[00266]** Активные агенты настоящего изобретения также можно вводить

25 непероральным образом. Например, можно составлять композиции для ректального введения в виде суппозитория. Для парентерального применения, включая внутривенное, внутримышечное, внутрибрюшинное или подкожное, соединения настоящего изобретения могут быть обеспечены в виде стерильных водных растворов или суспензий, буферизованных до соответствующего рН и изотоничности, или в виде

30 подходящего для парентерального применения масла. Приемлемые водные несущие среды включают раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Такие формы будут представлены в форме стандартной однократной дозы, такой как ампулы или одноразовые устройства для инъекций, в многодозовой форме, такой как флаконы,

из которых можно втягивать соответствующую дозу, или в твердой форме, или в форме предконцентрата, который можно использовать для получения составов для инъекций. Иллюстративные дозы для инфузии могут находиться в диапазоне от около 1 до 1000 мкг/кг/мин соединения, перемешанного с фармацевтическим носителем за время от нескольких минут до нескольких суток.

**[00267]** Для местного применения соединения можно смешивать с фармацевтическим носителем в концентрации от около 0,1% до около 10% лекарственного средства в несущей среде. В другом способе введения соединения по описанию могут быть использованы в виде пластыря с составом для трансдермальной доставки.

**[00268]** Соединения настоящего изобретения можно в качестве альтернативы вводить путем ингаляции, через нос или рот, например, в виде аэрозоля, формула которого содержит и приемлемый носитель.

**[00269]** Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть получены с применением знаний специалиста в данной области техники в комбинации с данным описанием. Например, соединения по настоящему изобретению могут быть получены в соответствии со схемами и примерами, описанными в патенте США № 10,717,745, патенте США № 10,934,310 и публикации заявки РСТ WO2017100662, каждая из которых полностью включена в настоящий документ.

**[00270]** Аспекты настоящего описания также включают применение анализов связывания ВТК для определения схем эффективности и дозирования для применения ингибиторов ВТК, включая, но не ограничиваясь ими, соединения, описанные в данном документе. В некоторых аспектах анализ связывания ВТК применяют для определения уровня занятости ВТК ингибитором ВТК, включая соединения по настоящему изобретению. В некоторых аспектах ингибитор ВТК представляет собой соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф или сольват. В некоторых аспектах ингибитор ВТК представляет собой соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф или сольват.

**[00271]** Аспекты настоящего изобретения относятся к сопутствующим диагностическим методам и наборам для использования в сочетании с терапией, включающей введение ингибитора ВТК, такого как соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата. Такие способы и

наборы описаны в WO 2014/059368, которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

**[00272]** В настоящем документе описаны сопутствующие диагностические способы и наборы для использования в сочетании с терапией, включающей введение ингибитора ВТК. В некоторых аспектах предлагаемые сопутствующие диагностические способы включают анализы занятости белка для одного или более ингибиторов ВТК. Соответственно, в данном документе описаны анализы занятости белка ингибиторами ВТК. В некоторых аспектах настоящего документа описан анализ занятости белка, который представляет собой анализ с использованием зонда ИФА. В некоторых аспектах зондовый анализ ИФА представляет собой электрохемилюминесцентный анализ на планшете для определения относительного количества ВТК, который не связался с ингибитором ВТК. Например, в некоторых аспектах ингибитор ВТК связывается с активным центром ВТК и образует дисульфидную связь с остатком цистеина. В некоторых аспектах анализы включают связывание активности зонда высвободить ВТК, которые не были связаны ингибитором ВТК. В некоторых аспектах зонд активности содержит ингибитор ВТК, прикрепленный к обнаруживаемой метке (например, биотину) через линкер (например, длинноцепочечный линкер). Маркировка образцов зондом позволяет обнаружить ВТК, не занятые лекарственным средством. В некоторых аспектах зонд, конъюгированный с ВТК, захватывается планшетом, покрытой стрептавидином. В некоторых аспектах избыток неконъюгированного зонда конкурирует с зондом, меченным ВТК, за связывание со стрептавидином. В данном документе также описаны способы определения эффективности ингибиторов ВТК. Кроме того, в настоящем документе описаны способы применения анализов занятости белка для диагностики, прогнозирования, а также определения и модификации терапевтических схем лечения заболеваний, связанных с активацией ВТК, включая заболевания, при которых ингибирование ВТК обеспечивает терапевтический благоприятный эффект пациенту, страдающему этим заболеванием. В некоторых аспектах у пациента диагностируют заболевание или расстройство, связанное с aberrантной активацией ВТК, такое как, например, злокачественное новообразование. Далее в настоящем документе раскрыты диагностические анализы для диагностики, прогнозирования и мониторинга заболевания или состояния, на которые благотворно влияет лечение ингибитором ВТК. В настоящем документе также раскрыты диагностические анализы для выявления лиц, отвечающих на терапию ингибиторами ВТК, определения терапевтических схем и выявления устойчивости к терапии

ингибиторами ВТК. Некоторые аспекты представляют собой способы определения эффективности белкового модулятора (например, лекарственного средства-ингибитора) в отношении мишени (например, целевой протеинкиназы). Некоторые аспекты относятся к способам определения эффективности ингибитора ВТК в отношении киназы-мишени (например, ВТК). В некоторых аспектах способ включает: (а) 5 приведение образца, содержащего ВТК, в контакт с зондом с образованием связанной с зондом киназы-мишени; (b) определение количества связанной с зондом киназы-мишени в образце; и (с) определение эффективности ингибитора ВТК на основе количества связанной с зондом киназы-мишени. В некоторых аспектах способ 10 дополнительно включает приведение образца в контакт с ингибитором ВТК перед этапом (а) (например, объединение образца с зондом). В некоторых аспектах определение количества связанной с зондом киназы-мишени включает введение соединения, реагента или буфера для обнаружения связанной с зондом киназы. В некоторых аспектах соединение, реагент или буфер содержит пероксидазу хрена (HRP), 15 буфер для обнаружения антител, буфер считывания, промывной буфер. В некоторых аспектах обнаружение присутствия или отсутствия связанной с зондом киназы-мишени включает количественное определение количества связанной с зондом киназы-мишени. В некоторых аспектах этап количественного определения включает флуоресценцию, иммунофлуоресценцию, хемилюминесценцию или электрохемилюминесценцию. 20 Некоторые аспекты относятся к определению эффективности ингибитора ВТК, включающему определение занятости киназы-мишени ингибитором ВТК. В некоторых аспектах количество связанной с зондом киназы-мишени обратно коррелирует с эффективностью ингибитора ВТК. Например, если образец, обработанный лекарственным средством (например, образец, который контактировал с лекарственным 25 средством до контакта с зондом, такой как образец крови или опухолевая ткань), приводят в контакт с зондом, то количество зонда количество связанных киназ-мишеней (например, незанятых киназ-мишеней) увеличивается, то эффективность препарата снижается. В другом примере, если образец, обработанный лекарственным средством, приводят в контакт с зондом, то по мере того, как количество обнаруженной связанной с 30 зондом киназы-мишени (например, незанятых киназ-мишеней) уменьшается, эффективность лекарства увеличивается. В некоторых аспектах количество связанных с зондом киназ-мишеней напрямую коррелирует с эффективностью лекарственного средства. Например, если необработанный образец (например, образец, который не приводили в контакт с лекарственным средством до контакта с зондом) приводят в

контакт с зондом, то по мере увеличения количества обнаруженной связанной с зондом киназы-мишени эффективность препарата также увеличивается. В другом примере, если необработанный образец (например, образец, который не приводили в контакт с лекарственным средством до контакта с зондом) приводят в контакт с зондом, то по мере того, как количество обнаруженной связанной с зондом киназы-мишени уменьшается, эффективность препарата снижается. В некоторых аспектах лекарственное средство считается эффективным, когда лекарственное средство связывает по меньшей мере около 50% киназ-мишеней. Альтернативно, лекарственное средство считается эффективным, когда лекарственное средство связывает по меньшей мере около 60% киназ-мишеней. В некоторых аспектах лекарственное средство считается эффективным, когда оно связывает по меньшей мере около 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% или 99% мишеней. В некоторых аспектах анализ проводят на образце, полученном от пациента, которому вводили ингибитор ВТК. В некоторых аспектах образец получают в течение около 1 часа, 2 часов, 4 часов, 6 часов, 8 часов, 10 часов, 12 часов, 14 часов, 16 часов, 18 часов, 20 часов, 22 часов, 24 часов, 30 часов., 36 часов, 42 часа, 48 часов, 3 дня, 4, дней, 5 дней, 6 дней, 1 недели, 2 недель или дольше после введения ингибитора ВТК. В некоторых аспектах зонд содержит агент и метку. В некоторых случаях агент конденсирован с меткой. В других случаях агент прикреплен к метке. В другом случае агент прикреплен к метке с помощью линкера. В некоторых аспектах агент и лекарственное средство являются по существу одинаковыми. В некоторых аспектах зонд содержит метку. В некоторых аспектах зонд содержит метку и линкер. В некоторых аспектах агент и лекарственное средство по меньшей мере на около 20% идентичны, по меньшей мере на около 30% идентичны, по меньшей мере на около 40% идентичны, по меньшей мере на около 50% идентичны, по меньшей мере на около 60% идентичны, по меньшей мере на около 70% идентичны, по меньшей мере на около 80% идентичны, по меньшей мере на около 90% идентичны или по меньшей мере на около 95% идентичны. В других аспектах агент и лекарственное средство отличаются. В некоторых аспектах агент и лекарственное средство по меньшей мере на около 5% отличаются, по меньшей мере на около 10% отличаются, по меньшей мере на около 20% отличаются, по меньшей мере на около 30% отличаются, по меньшей мере на около 40% отличаются, по меньшей мере на около 50%, по меньшей мере на около 60%) отличаются, по меньшей мере на около 70% отличаются, по меньшей мере на около 80% отличаются, по меньшей мере на около 90% отличаются или по меньшей мере на около 95% отличаются друг от друга.



**[00273]** В настоящем документе раскрыты наборы для анализа занятости белка, содержащие линкер, метку, агент или любую их комбинацию. В одном аспекте предлагается набор для анализа занятости белка, содержащий линкер и метку, причем линкер способен присоединять метку к агенту, а агент представляет собой белковый модулятор. В другом аспекте предлагается набор для анализа занятости белка, содержащий агент, линкер и метку, причем линкер способен прикрепляться к агенту и метке, тем самым прикрепляя агент к метке. Некоторые аспекты относятся к набору для анализа занятости белка, содержащему зонд, причем зонд содержит агент, прикрепленный к метке. Некоторые аспекты относятся к набору для анализа занятости белка, содержащему зонд, причем зонд содержит агент, прикрепленный к линкеру. Некоторые аспекты относятся к набору для анализа занятости белка, содержащему агент и твердую подложку, при этом агент прикреплен к твердой подложке. Другой аспект относится к набору для анализа занятости белка, содержащему метку и твердую подложку, причем метка прикреплена к твердой подложке. Другой аспект относится к набору для анализа занятости белка, содержащему зонд и твердую подложку, причем зонд содержит агент, линкер, метку или любую их комбинацию. Некоторые аспекты относятся к набору для анализа занятости белка, содержащему мишень (например, белок) и твердую подложку, при этом мишень прикреплена к твердой подложке. В некоторых аспектах любой из наборов, раскрытых в настоящем документе, дополнительно содержит метку. В некоторых аспектах любой из наборов, раскрытых в настоящем документе, дополнительно содержит линкер. В некоторых аспектах любой из наборов, раскрытых в настоящем документе, дополнительно содержит агент. В некоторых аспектах любой из наборов, раскрытых в настоящем документе, дополнительно содержит множество линкеров, причем линкеры способны присоединяться к другому линкеру, агенту, метке или любой их комбинации. В некоторых аспектах любой из наборов, раскрытых в настоящем документе, дополнительно содержит зонд. В некоторых аспектах зонд содержит агент, линкер, метку или любую их комбинацию. В некоторых аспектах любой из наборов, раскрытых в настоящем документе, дополнительно содержит мишень (например, белок). В настоящем документе раскрыты типичные аспекты агентов, линкеров, меток, зондов, твердых подложек и мишеней. В настоящем документе дополнительно описаны примеры способов прикрепления зондов или мишеней к твердым подложкам.

**[00274]** В некоторых аспектах способы, наборы и композиции, описанные в настоящем документе, содержат зонд. В некоторых аспектах зонд содержит агент и

метку. В некоторых аспектах зонд содержит агент и метку. В других аспектах зонд содержит агент и линкер. В некоторых аспектах агент и линкер присоединены. В другом аспекте зонд содержит агент, линкер и метку. В некоторых аспектах агент, линкер и/или метка прикреплены друг к другу. В некоторых аспектах зонд содержит метку. В другом аспекте зонд содержит метку и линкер. В некоторых аспектах метка и линкер присоединены. В некоторых аспектах присоединение осуществляется химическими методами, ферментативными методами или методами сшивания. В некоторых аспектах зонд присоединен к твердой подложке. В настоящем документе раскрыты типичные аспекты агентов, линкеров и зондов, твердых подложек.

10           **[00275]**       Любой из анализов и систем, раскрытых в данном документе, может быть пригодным при исследовании и проверке лекарственных средств. В настоящем документе предложены способы проверки лекарственного средства, включающие (а) приведение в контакт образца, содержащего мишень, с зондом для образования связанной с зондом мишени; (b) определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени; и (c) определение занятости мишени лекарственным средством на основании присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени, тем самым проверяя лекарственное средство.

15           **[00276]**       Кроме того, в настоящем документе предложены способы определения занятости мишени, включающие: а) объединение образца, содержащего мишень, с зондом; b) определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени; и c) определение занятости мишени лекарственным средством на основании присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени.

20           **[00277]**       В некоторых аспектах способ дополнительно включает захват мишени перед этапом (а) приведения образца в контакт с зондом. В некоторых аспектах мишень захватывается антителом. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой антитело против мишени. В некоторых аспектах антитело присоединен к твердой подложке. В некоторых аспектах твердая подложка представляет собой микропланшет. В некоторых аспектах микропланшет представляет собой микропланшет MSD.

25           **[00278]**       В других аспектах способ дополнительно включает приведение в контакт связанной с зондом мишени с первичным агентом для определения. В некоторых аспектах первичный агент для определения содержит антитело, гранулу, краситель или флуорофор. В некоторых аспектах первичный агент для определения содержит антитело. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой

антитело против ВТК. В некоторых аспектах способ дополнительно включает приведение агента для определения в контакт со вторичным агентом для определения. В некоторых аспектах вторичный агент для определения содержит антитело, гранулу, краситель или флуорофор. В некоторых аспектах первичный агент для определения является меченым. В некоторых аспектах вторичный агент для определения является меченым. В некоторых аспектах метка представляет собой электрохемилюминесцентную метку. В некоторых аспектах электрохемилюминесцентная метка содержит трис(бипиридин)рутения (II) дихлорид. В некоторых аспектах электрохемилюминесцентная метка представляет собой рутения(II) трис-бипиридин, N-гидроксисукцинимид. В некоторых аспектах метка представляет собой SULFO TAG.

**[00279]** В некоторых аспектах определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени включает приведение образца в контакт с твердой подложкой. В некоторых аспектах твердая подложка содержит гранулу. В некоторых аспектах шарик представляет собой гранулу стрептавидина. В некоторых аспектах гранула представляет собой магнитную гранулу. В некоторых аспектах гранула представляет собой меченую гранулу. В некоторых аспектах гранула представляет собой меченую гранулу стрептавидина. В некоторых аспектах гранула является меченой электрохемилюминесцентной меткой. В некоторых аспектах электрохемилюминесцентная метка содержит трис(бипиридин)рутения (II) дихлорид. В некоторых аспектах электрохемилюминесцентная метка представляет собой рутения(II) трис-бипиридин, N-гидроксисукцинимид. В некоторых аспектах гранула представляет собой гранулу SULFO TAG. В некоторых аспектах гранула представляет собой меченую гранулу стрептавидина SULFO TAG.

**[00280]** В некоторых аспектах гранула взаимодействует с зондом. В некоторых аспектах зонд содержит метку. В некоторых аспектах метка содержит биотин. В некоторых аспектах гранула взаимодействует с биотином. В некоторых аспектах гранула образует конъюгат с связанной с зондом мишенью. В некоторых аспектах гранула конъюгирована с зондом.

**[00281]** В некоторых аспектах определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени включает определение связанной с зондом мишени или ее части. В некоторых аспектах определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени включает определение гранулы или ее части. В некоторых аспектах определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени включает

определение меченой гранулы. В некоторых аспектах определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени включает определение электрохемилюминесцентной метки. В некоторых аспектах электрохемилюминесцентная метка содержит трис(бипиридин)рутения (II) дихлорид. В некоторых аспектах электрохемилюминесцентная метка представляет собой рутения(II) трис-бипиридин, N-гидроксисукцинимид. В некоторых аспектах определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени включает определение SULFO TAG. В некоторых аспектах этап определения включает люминесценцию. В некоторых аспектах этап определения включает электрохемилюминесценцию.

10           **[00282]**       В некоторых аспектах способ дополнительно включает очистку связанной с зондом мишени. В некоторых аспектах связанная с зондом мишень является незанятой мишенью. В некоторых аспектах связанная с зондом мишень представляет собой мишень, занятую лекарственным средством. В другом аспекте очистка мишени, связанной с зондом, включает магнитное отделение мишеней, связанных с зондом, от мишеней, не связанных с зондом.

15           **[00283]**       В некоторых аспектах образец представляет собой предварительно обработанный образец, при этом предварительно обработанный образец приводят в контакт с лекарственным средством перед контактом с зондом. В некоторых аспектах образец представляет собой необработанный образец, при этом образец не приводят в контакт с лекарственным средством до контакта с меткой.

20           **[00284]**       В некоторых аспектах зонд содержит агент. В некоторых аспектах зонд содержит агент и линкер. В некоторых аспектах зонд содержит метку. В некоторых аспектах зонд содержит метку и линкер. В некоторых аспектах агент представляет собой ингибитор ВТК. В некоторых аспектах агент представляет собой соединение формулы (III). В некоторых аспектах ингибитор ВТК представляет собой обратимый ингибитор ВТК. В некоторых аспектах агент представляет собой ингибитор ВТК, который представляет собой необратимый ингибитор ВТК. В некоторых аспектах агент представляет собой ингибитор ВТК, который представляет собой селективный ковалентный ингибитор ВТК. В некоторых аспектах агент представляет собой ингибитор ВТК, образующий ковалентную связь с цистеиновым остатком тирозинкиназы Брутона (ВТК). В некоторых аспектах остаток цистеина представляет собой цистеин 481. В некоторых аспектах агент представляет собой ингибитор ВТК и представляет собой соединение формулы (III).

**[00285]** В некоторых аспектах проверка лекарственного средства включает определение эффективности лекарственного средства в отношении мишени. В некоторых аспектах определение занятости мишени лекарственным средством включает количественную оценку присутствия или отсутствия связанных с зондом мишеней. В некоторых аспектах лекарственное средство эффективно, когда занятость мишени составляет по меньшей мере около 50%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 97% или 99%.

**[00286]** Любой из способов, анализов и систем может быть использован для информирования о терапевтическом лечении и всесторонней медицинской помощи субъекту, информировании о методе определения терапевтического режима. Некоторые аспекты относятся к способу определения терапевтического режима, включающему: (a) объединение образца, содержащего мишень с зондом; (b) определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени; и (c) определение терапевтического режима на основе присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени. Далее в настоящем документе раскрыт способ определения эффективности тестируемого агента, включающий: (a) объединение образца, содержащего мишень с зондом; (b) определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени; и (c) определение эффективности тестируемого агента на основании присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени. Далее в настоящем документе раскрыт способ выявления лиц, отвечающих на лекарственные препараты, включающий: (a) объединение образца, содержащего мишень с зондом; (b) определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени; и (c) выявление лиц, отвечающих на лекарственные препараты, на основе присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени. Далее в настоящем документе раскрыт способ определения ингибиторов ВТК, включающий: (a) объединение образца, содержащего мишень с зондом; (b) определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени; и (c) идентификацию модуляторов киназы на основе наличия или отсутствия связанной с зондом мишени. В настоящем документе раскрыт способ определения устойчивости к лекарственному средству, включающий: (a) объединение образца, содержащего мишень с зондом; (b) определение присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени; и (c) определение устойчивости к лекарственному средству на основе присутствия или отсутствия связанной с зондом мишени.

**[00287]** В некоторых аспектах способы, анализы и системы, описанные в настоящем документе, включают приведение в контакт образца, содержащего мишень, с

зондом. Подходящие образцы для использования в любом из способов, анализов и систем, раскрытых в настоящем документе, включают, но не ограничиваются им, образец цельной крови, образец периферической крови, образец лимфы, образец ткани, образец биопсии опухоли, образец костного мозга или другой образец жидкости организма. В некоторых аспектах образец представляет собой образец, содержащий 5 один или более типов клеток или его лизат, полученный из образца цельной крови, образца периферической крови, образца лимфы, образца ткани, образца биопсии опухоли, образца костного мозга или другого образца жидкости организма. Примеры жидкостей организма включают, но не ограничиваются ими, мазки, мокроту, биопсии, 10 выделения, спинномозговую жидкость, желчь, кровь, лимфатическую жидкость, слюну и мочу. В некоторых аспектах клетки образца изолируют от других компонентов образца перед применением в предложенных способах. В некоторых аспектах определенные типы клеток образца изолируют от других типов клеток образца перед применением в предлагаемых способах. Например, в некоторых аспектах моноклеарные клетки 15 периферической крови (РВМС, например, лимфоциты, моноциты и макрофаги) образца крови выделяют из других типов клеток образца крови перед использованием в предлагаемых способах. Например, в некоторых аспектах лимфоциты (например, В-клетки, Т-клетки или НК-клетки) образца выделяют из других типов клеток образца перед использованием в предлагаемых способах. Например, в некоторых аспектах 20 В-клетки образца выделяют из других типов клеток образца перед использованием в предлагаемых способах. В некоторых аспектах клетки образца лизируются перед использованием в предлагаемых способах. Например, в некоторых аспектах раковые клетки выделяют из нормальных клеток образца перед использованием в предлагаемых способах.

25 **[00288]** Любой из образцов, раскрытых в настоящем документе, содержит сложные популяции клеток, которые можно анализировать как популяцию или разделить на субпопуляции. Такие клеточные и бесклеточные образцы можно разделить центрифугированием, декантацией, разделением в градиенте плотности, аферезом, аффинным отбором, пэннингом, FACS, фильтрацией, центрифугированием с NuSieve и 30 т. д. При использовании антител, специфичных к маркерам, идентифицированным с определенными типами клеток, можно получить относительно однородную популяцию клеток. Альтернативно можно использовать гетерогенную популяцию клеток.

**[00289]** После получения образца его можно использовать непосредственно, заморозить или хранить в соответствующей культуральной среде в течение коротких

периодов времени. Способы выделения одной или более клеток для применения в соответствии со способами по настоящему изобретению осуществляют в соответствии со стандартными методами и протоколами, хорошо известными в данной области. В некоторых аспектах образец получают от субъекта. Такой субъект может представлять собой человека или домашнее животное, такое как корова, курица, свинья, лошадь, кролика, собака, кошка или коза. В некоторых аспектах клетки, используемые в настоящем изобретении, берут у пациента. Образцы, полученные от животного, например человека, могут включать, например, цельную кровь, пот, слезы, слюну, выделения из уха, мокроту, лимфу, суспензию костного мозга, лимфу, мочу, слюну, сперму, выделения из влагалища, спинномозговую жидкость, головной мозг. жидкость, асцит, молоко, выделения из дыхательных, кишечных или мочеполовых путей, жидкость, лаваж ткани или органа (например, легких) или ткани, удаленной из органов, таких как грудь, легкие, кишечник, кожа, шейка матки, простата, поджелудочная железа, сердце, печень и желудок.

**[00290]** Для получения образца крови можно использовать любой метод, известный в данной области техники, например, шприц или другое вакуумное аспирационное устройство. Образец может быть необязательно предварительно обработан или обработан перед обогащением. Примеры стадий предварительной обработки включают добавление реагента, такого как стабилизатор, консервант, фиксатор, лизирующий реагент, разбавитель, лекарственное средство, антиапоптотический реагент, антикоагуляционный реагент, антитромботический реагент, реагент, регулирующий магнитные свойства, буферный реагент, реагент, регулирующий осмоляльность, реагент, регулирующий pH и/или сшивающий реагент. Например, при получении образца крови перед обогащением к образцу можно добавить консервант, такой как антикоагулянт и/или стабилизатор.

**[00291]** Образец, такой как образец крови, может быть проанализирован любым из способов, анализов и систем, раскрытых в настоящем документе, в течение 1 недели, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 2 дней, 1 дня, 12 часов, 6 часов, 3 часов, 2 часов или 1 часа с момента получения образца.

**[00292]** В некоторых аспектах образец можно комбинировать с ферментом или соединением, который селективно лизирует одну или более клеток или компонентов в образце. Например, в образце крови тромбоциты и/или эритроциты, лишенные ядра, избирательно лизируются с получением образца, обогащенного содержащими ядро клетками. Интересующие клетки впоследствии можно отделить от образца с использованием методов, известных в данной области.

**[00293]** При получении образца от субъекта (например, образца крови) количество может варьироваться в зависимости от размера субъекта и состояния, подлежащего скринингу. В некоторых аспектах получают до 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 мл образца. В некоторых аспектах получают 1–50, 2–40, 3–30 или 4–20 мл  
5 образца. В некоторых аспектах получают более 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или 100 мл образца.

**[00294]** Аспекты настоящего описания включают способы модификации дозы и/или частоты введения ингибитора ВТК. Аспекты настоящего описания включают способы определения схемы лечения ингибитором ВТК у субъекта. Аспекты  
10 настоящего описания включают способы мониторинга эффективности терапии ингибитором ВТК у субъекта. В некоторых аспектах занятость ВТК более чем на около 75% указывает на то, что ингибитор ВТК является терапевтически эффективным. В некоторых аспектах занятость ВТК более чем на около 80% указывает на то, что ингибитор ВТК является терапевтически эффективным. В некоторых аспектах занятость  
15 ВТК более чем на около 90% указывает на то, что ингибитор ВТК является терапевтически эффективным. В некоторых аспектах занятость ВТК более чем на около 95% указывает на то, что ингибитор ВТК является терапевтически эффективным. В некоторых аспектах занятость ВТК более чем на около 99% указывает на то, что ингибитор ВТК является терапевтически эффективным. В некоторых аспектах занятость  
20 ВТК более чем на около 100% указывает на то, что ингибитор ВТК является терапевтически эффективным. Аспекты настоящего описания включают способы прогнозирования ответа субъектов на терапию ингибитором ВТК. В некоторых аспектах занятость ВТК более чем на около 75% указывает на то, что пациент будет отвечать на конкретный ингибитор ВТК. Аспекты настоящего описания также включают способы  
25 определения занятости мишени лекарственного средства у пациента.

**[00295]** Аспекты настоящего изобретения включают использование анализа LanthaScreen для связывания ВТК для определения занятости ВТК ингибитором ВТК. В некоторых аспектах с помощью анализа связывания киназы ВТК LanthaScreen контролировали связывание соединения с киназным доменом нефосфорилированной  
30 ВТК (UP-ВТК) путем конкурирования с меченым флуоресцином веществом. В некоторых аспектах UP-ВТК, состоящая из киназного домена нефосфорилированного белка ВТК (389-659aa), продуцируется в системе экспрессии бакуловирус/клетка насекомого. В некоторых аспектах в 384-луночном планшете 2 нг меченого GST человека ВТК (389-659aa) инкубируют с соединением-ингибитором ВТК, 50 нМ Tracer



236 и 2 нМ антитела против GST в течение 60 минут с использованием оптимизированного анализа Lanthascreen™. В некоторых аспектах после 60 минут планшеты считывают при 340 нМ и 615/665 нМ в многофункциональном устройстве для считывания планшетов, таком как Infinite F500 (Tecan). В некоторых аспектах данные анализируются с использованием Xlfit™ версии 5.3 от ID Business Solutions (Гилфорд), надстройки Microsoft Excel.

**[00296]** В некоторых аспектах связывание ингибитора ВТК с ВТК в

анализе, описанном в настоящем документе, может указывать на функцию ингибиторов ВТК при использовании для лечения заболевания или состояния у пациента,

нуждающегося в этом. В некоторых аспектах занятость ВТК более чем на около 75% указывает на то, что ингибитор ВТК является терапевтически эффективным. В других аспектах связывание ингибитора ВТК с ВТК в анализе, описанном в настоящем

документе, может дать представление об оптимальной дозировке и частоте введения ингибитора ВТК. В некоторых аспектах занятость ВТК более чем на около 75%

указывает на то, что ингибитор ВТК вводят в оптимальной дозе и/или частоте. В

некоторых аспектах связывание ингибитора ВТК с ВТК в анализе, описанном в настоящем документе, может представлять собой прогнозирование способности соединений ингибировать ВТК и тем самым лечить заболевание или состояние,

раскрытые в данном документе. В некоторых аспектах занятость ВТК более чем на

около 75% указывает на то, что ингибитор ВТК эффективно ингибирует ВТК. В других аспектах связывание ингибитора ВТК с ВТК в анализе, описанном в настоящем

документе, можно прогнозировать активность конкретного ингибитора ВТК *in vivo* на

основании аналогичной занятости ВТК в анализе. В некоторых аспектах занятость ВТК

более чем на около 75% указывает на то, что ингибитор ВТК является терапевтически

эффективным *in vivo*.

## **ПРИМЕРЫ**

Пример 1: : Первая фаза I фармакокинетического и фармакодинамического исследования на человеке соединения формулы (III), мощного и селективного ковалентного ингибитора тирозинкиназы Брутона

Введение

**[00297]** Тирозинкиназа Брутона (ВТК) представляет собой нерецепторную тирозинкиназу, экспрессируемую в большинстве гемопоэтических клеток, за исключением Т-клеток, естественных клеток-киллеров и плазматических клеток. Активность ВТК имеет

решающее значение для развития и дифференцировки В-клеток и действует как модулятор передачи сигналов через В-клеточный рецептор (BCR). Учитывая ключевую роль ВТК в онкогенной передаче сигналов BCR и тот факт, что передача сигналов BCR необходима для поддержания злокачественных новообразований В-клеток, недавние усилия были сосредоточены на разработке ингибиторов ВТК для лечения этих злокачественных новообразований.

**[00298]** В настоящее время четыре низкомолекулярных необратимых

ковалентных ингибитора ВТК с различной селективностью одобрены в качестве пероральной монотерапии для лечения В-клеточных злокачественных новообразований.

Ибрутиниб (IMBRVAIC®), первый в своем классе и самый мощный из одобренных в настоящее время ингибиторов ВТК, одобрен во многих странах мира для лечения мантийноклеточной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL)/малой лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема и лимфомы маргинальной зоны, а также хронической реакции «трансплантат против хозяина».

Впоследствии было разработано несколько селективных ингибиторов ВТК второго поколения, таких как акалабрутиниб, занубрутиниб и тирабрутиниб. Акалабрутиниб и занубрутиниб получили одобрение Управления по контролю за продуктами и лекарствами США для лечения мантийноклеточной лимфомы. Кроме того, акалабрутиниб одобрен для лечения пациентов с CLL/SLL, а занубрутиниб одобрен для

лечения лимфомы маргинальной зоны и макроглобулинемии Вальденстрема. Принимая во внимание, что тирабрутиниб был одобрен в Японии для лечения рецидивирующей или рефрактерной первичной лимфомы центральной нервной системы. Все четыре ингибитора ВТК связываются с цистеином-481 в сайте связывания аденозинтрифосфата.

Акалабрутиниб и тирабрутиниб являются наиболее селективными в отношении ВТК, за ними следует занубрутиниб, а затем ибрутиниб. Поскольку период полувыведения короче, чем у ибрутиниб, акалабрутиниб и занубрутиниб вводятся два раза в день для поддержания > 95% занятости ВТК (ВТКО) и с меньшим риском нецелевых эффектов. Однако побочные эффекты, такие как инфекция, мерцательная аритмия и кровотечение, могут ограничить клинический благоприятный эффект этих препаратов. Таким образом, существует клиническая потребность в новых, более специфичных ингибиторах ВТК с меньшей токсичностью, которые могли бы повысить эффективность при более короткой продолжительности терапии.

**[00299]** Соединение формулы (III) разрабатывается как перорально активный, мощный, ковалентный и высокоселективный ингибитор ВТК в качестве потенциального

средства лечения пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями или аутоиммунными заболеваниями. Это первое исследование на людях (FHN) было разработано для оценки безопасности, переносимости, фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД; ВТКО) соединения формулы (III) при пероральном введении либо в виде однократной возрастающей дозы (SAD), либо в многократно возрастающей дозе (MAD) здоровым участникам. Также оценивали влияние пола, пищи и состава твердых капсул на безопасность, переносимость, ФК и ФД ВТКО однократной пероральной дозы соединения формулы (III).

**[00300]** Данные этого исследования также были использованы для изучения принятой в настоящее время парадигмы, согласно которой значимая эффективность ингибитора ВТК требует > 90-95% ВТКО. Динамика ВТКО зависит как от воздействия ФК, так и от кинетики целевой циркуляции, которую лучше всего отражает количественная модель ФК/ФД.

### **СПОСОБЫ**

**[00301]** Участники исследования - добровольцы в возрасте 18-58 лет, с индексом массы тела (ИМТ) 18-30 кг/м<sup>2</sup>, массой тела ≥ 50 кг, которые считались здоровыми на основании истории болезни, физического осмотра, клинико-лабораторной оценки и электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях включены в данное исследование. Женщины должны были быть хирургически стерильными или находиться в постменопаузе. Ключевыми критериями исключения были наличие в анамнезе или в настоящее время клинически значимого заболевания и наличие злокачественных новообразований в анамнезе в течение 5 лет.

**[00302]** Независимый комитет по этике, связанный с исследовательским центром, рассмотрел и утвердил протокол исследования и поправки. Исследование проводили в соответствии с этическими принципами, берущими свое начало в Хельсинкской декларации и соответствующими рекомендациям Международной конференции по гармонизации надлежащей клинической практики, а также применимым местным и нормативным требованиям. Письменное информированное согласие было получено до включения в исследование.

**[00303]** Дизайн исследования. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое одноцентровое исследование фазы 1 (NCT03607513; EudraCT 2018-000428-32) проводили в период с июля 2018 г. по август 2019 г. в отделении клинической фармакологии Janssen в Мерксе, Бельгия. Исследование состояло из

двух отдельных частей; В части 1 исследовали SAD соединения формулы (III), а в части 2 оценивали MAD соединения формулы (III).

#### Часть 1

**[00304]** Безопасность, переносимость, ФК и ВТКО оценивали для шести доз перорального раствора соединения формулы (III) (4, 12, 36, 100, 200, 400 мг) у участников натошак. Часть SAD содержала 10 когорт из 8 участников в каждой (Фиг. 1). В каждой когорте, перорально получавшей раствор соединения формулы (III) (когорты 1-9), 6 участников были рандомизированы для получения соединения формулы (III) и 2 для приема плацебо. Все участники в когорте 10 получали соединение формулы (III) в виде капсулы перорально. Все 10 когорт включали 2 дозорных участников, которым дозу вводили за ~24 часа до остальной части когорты. В когортах, получавших раствор соединения формулы (III) перорально, 1 дозорный участник получал соединение формулы (III), а другой получал плацебо.

**[00305]** Шесть когорт мужчин с увеличивающейся дозой получали однократную пероральную дозу 4, 12, 36, 100, 200, 400 мг соединения формулы (III) или раствора плацебо натошак. Гендерные эффекты оценивали в 2 когортах женщин, участники которых получали дозу соединения формулы (III) либо 36, либо 100 мг, либо плацебо в виде перорального раствора натошак. Эффекты питания оценивали в группе мужчин, получавших соединение формулы (III) в дозе 100 мг или плацебо в виде раствора перорально после завтрака с высоким содержанием жиров.

**[00306]** Безопасность, переносимость и фармакокинетику твердой дозы соединения формулы (III) оценивали в дополнительной мужской группе (группа 10), которая получала  $3 \times 35$  мг (105 мг) соединения формулы (III) натошак. Поскольку все участники получили одинаковую дозу соединения формулы (III), эта когорта не была слепой.

#### Часть 2

**[00307]** Безопасность, переносимость, фармакокинетику и ВТКО после многократного введения доз соединения формулы (III) оценивали в 3 когортах с увеличивающейся дозой с общим числом 18 участников (мужчины: 9, женщины: 9), получавших активное исследуемое лекарственное средство. В каждой когорте 3 мужчины и 3 женщины были рандомизированы для перорального приема 36 мг один раз в день (QD), 100 мг QD или 200 мг QD раствора соединения формулы (III) и 3 участника (мужчины: 2; женщины: 1) для получения плацебо. Два участника-мужчины в каждой группе служили в качестве контрольных участников: один получал соединение

формулы (III), а другой получал плацебо за ~48 часов до других участников в группе. Все данные по безопасности и переносимости (во время последующего визита), данные фармакокинетики (по меньшей мере, через 24 часа после введения последней дозы) и все доступные данные ФД были проверены в каждой когорте, прежде чем было принято решение о повышении дозы.

**[00308]** Дозы, вводимые во время части 2, определяли на основе данных о безопасности, переносимости, ФК и ФД, полученных от предыдущих когорт, а также на основе данных, полученных в части 1 исследования, с учетом прогнозируемой ФК и целевой занятости соединения формулы (III) после повторного введения дозы.

Предусмотренные исследованием оценки

**[00309]** Безопасность. Оценка безопасности основывалась на типе, частоте и тяжести нежелательных явлений, возникших во время лечения (TEAE), о которых сообщалось на протяжении всего исследования, а также на отчетах о сопутствующих лекарствах, клинических лабораторных тестах, физических осмотрах, измерениях жизненно важных показателей и ЭКГ, оцененных до начала лечения в определенные моменты времени. TEAE и серьезные TEAE были закодированы с использованием Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA, версия 21.0) и обобщены по классам систем и органов (SOC) и предпочтительным терминам.

Фармакокинетика

**[00310]** Сбор проб. Для оценки ФК соединения формулы (III) образцы венозной крови (от 2 до 4 мл каждый) собирали перед введением дозы и через 15 минут, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48 и 72 часа после введения дозы в части 1. В части 2 образцы собирали перед введением дозы и через 15 минут, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12 часов после дозы в день 1, перед дозой и через 1 час после дозы в дни 2–9, перед введением и через 15 минут, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48 и 72 часа после последней дозы на день 10. Образцы плазмы анализировали для определения концентраций соединения формулы (III) с использованием научно обоснованного, специфического и чувствительного метода жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС).

**[00311]** ФК-анализ образцов соединения формулы (III) проводили с использованием некомпартментного метода с проверенным Phoenix® WinNonlin® (версия 8.0, Certara L.P.). Предполагаемые фармакокинетические параметры включали максимальную наблюдаемую концентрацию в плазме ( $C_{\text{макс}}$ ), время достижения  $C_{\text{макс}}$  ( $t_{\text{макс}}$ ), минимальную наблюдаемую концентрацию в плазме в течение интервала

дозирования ( $C_{\min}$ ), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени в течение 24-часового интервала дозирования ( $AUC_{0-24}$ ), AUC от времени 0 до момента последней измеряемой концентрации ( $AUC_{\text{конечная}}$ ), AUC от времени 0 до бесконечного времени ( $AUC_{\infty}$ ), доминантный период полувыведения ( $t_{1/2, \text{дом}}$ ), кажущийся период полувыведения ( $t_{1/2, \lambda z}$ ), наблюдаемый коэффициент накопления, основанный на  $C_{\text{макс}}$  ( $ARC_{\text{макс}}$ ), наблюдаемый коэффициент накопления, основанный на AUC ( $AR_{AUC}$ ), количество лекарственного средства, выведенного в мочу в виде процента дозы, и почечный клиренс препарата ( $CL_R$ ).

**[00312]** Фармакодинамика (ВТКО). В части 1 были собраны 25 образцов венозной крови (8 мл) перед введением дозы и через 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 и 72 часа после введения дозы для измерения уровней свободного ВТК в мононуклеарных клетках периферической крови (РВМС) и расчета %ВТКО. В части 2 образцы крови отобрали в день 1 перед введением дозы и через 2, 4 и 8 часов после приема; дни 2–10 предварительной дозы и 4 часа после дозы; и через 24, 48 и 72 часа после последней дозы и во время последующего визита.

**[00313]** После того как РВМС выделяли из цельной крови, их лизировали и готовили 30 для измерения занятости ВТК с использованием индивидуального иммуноанализа Meso Scale Discovery (MSD), покрытого стрептавидином. Процент занятости рассчитывали как  $100\% \times (\text{Базовый уровень без ВТК} - \text{Свободная ВТК с обработкой}) / \text{Базовый уровень без ВТК}$ .

**[00314]** Моделирование и симуляция ФК/ФД. В модели ФК/ФД использовали двухкамерную модель ФК популяции (popPK) с всасыванием и элиминацией первого порядка для подбора данных ФК. Модель была параметризована с точки зрения кажущегося клиренса ( $CL/F$ ), кажущийся объем распределения центрального компартмента ( $V_2/F$ ), кажущийся межкомпарментный клиренс ( $Q/F$ ), кажущийся объем распределения периферического компартмента ( $V_3/F$ ) и константа скорости всасывания первого порядка ( $K_a$ ). Межиндивидуальная вариабельность была включена в  $CL/F$ ,  $V_2/F$ ,  $Q/F$  и  $K_a$ . После разработки модели popPK впоследствии была разработана модель ФК/ФД на основе индивидуальных оценок модели popPK.

**[00315]** Модель механистического ковалентного связывания (Фиг. 2) использовали для описания занятия рецептора соединением формулы (III). Уравнения, описывающие модель связывания, проиллюстрированы в уравнениях 1–5.

$$f_u = 1.4 + \frac{4.43 \times c^2}{20762 + c^2}$$

(1)

где  $f_u$  представляет собой несвязанную фракцию соединения формулы (III), а  $C$  представляет собой концентрацию в нМ. Уравнение свободной фракции было разработано с использованием данных исследования, в котором оценивали концентрационную зависимость связывания соединения формулы (III) с белками в плазме человека с использованием метода равновесного диализа.

$$\frac{dВТК}{dt} = k_{syn} - k_{on} \times ВТК \times C_1 \times f_u - k_{degf} \times ВТК + k_{off} \times ВТК_b \quad ВТК(0) = ВТК_0$$

(2)

$$\frac{dВТК_b}{dt} = k_{on} \times ВТК \times C_1 \times f_u - k_{off} \times ВТК_b - k_{инакт} \times ВТК_b \quad ВТК_b(0) = 0$$

(3)

$$\frac{dВТК_i}{dt} = k_{инакт} \times ВТК_b - k_{degi} \times ВТК_i \quad ВТК_i(0) = 0$$

(4)

$$\text{Занятость \%ВТК} = \frac{ВТК_b + ВТК_i}{ВТК + ВТК_b + ВТК_i}$$

(5)

где символы обозначают концентрацию свободного белка ВТК (ВТК), комплекса лекарственное средство-ВТК (ВТК<sub>b</sub>) и ковалентно связанного комплекса (ВТК<sub>i</sub>).

Константы скорости в уравнениях включают скорость синтеза ВТК нулевого порядка ( $k_{син}$ ); скорость деградации свободной ВТК первого порядка ( $k_{degf}$ ); скорость первого порядка деградации ковалентно связанного комплекса ( $k_{degi}$ ); скорость ассоциации связывания препарата с ВТК ( $k_{он}$ ); скорость диссоциации связывания лекарственного средства с ВТК ( $k_{off}$ ).  $C_1$  представляет собой концентрацию в центральном компартменте.  $ВТК_0$  представляет собой базовое значение ВТК. Предполагается, что скорость деградации свободной ВТК и ковалентно связанного комплекса одинакова.

**[00316]** Чтобы уточнить прогнозы %ВТКО после многократного введения для когорт MAD и помочь выбрать начальную дозу для последующего первого стационарного онкологического исследования, была использована предыдущая механистическая модель ФК/ФД, основанная на данных ВТКО *in vitro* и *in vivo*, обновленных клиническими данными ФК/ВТКО, собранными в когортах SAD в исследовании FII. Полумеханистическую модель ФК/ФД использовали для моделирования %ВТКО при различных режимах дозирования. Оцениваемые режимы дозирования включали дозы 12 мг, 36 мг, 70 мг, 100 мг, 140 мг и 200 мг один раз в день. Участники моделирования были случайным образом выбраны из набора данных анализа

( $n = 1000$ ). ВТКО нацелена на 90% значимой клинической эффективности.

Наблюдаемую %ВТКО в когорте MAD сравнивали с прогнозами модели.

**[00317]** Как только данные MAD стали доступны, полумеханическая

модель ФК/ФД была обновлена с использованием данных, полученных из когорт SAD и

5 MAD. Ковариаты, оцененные в анализе popPK, проиллюстрированы в таблице 4. Все

ковариатные эффекты в анализе popPK оценивали только по клиренсу из центрального

компартамента (CL/F), за исключением массы тела, пищевого эффекта и лекарственного

препарата. Масса тела была включена в структурную модель (в виде ковариата в CL/F,

10  $V_2/F$ ,  $Q/F$ ). Массу тела исследовали как ковариату с использованием аллометрической

функции со значением мощности 0,75 для параметров клиренса и 1 для параметров

объема. Пищевой эффект и рецептуру лекарственного средства оценивали на  $K_a$ . Выбор

модели ковариат проводили с использованием подхода полной модели с обратным

15 исключением (номинальное  $p < 0,001$ , т. е. изменение значения целевой функции на

10,83 с 1 степенью свободы). Первоначально ковариатная модель была разработана с

использованием всех представляющих статистически значимых ковариат, а затем была

сокращена путем удаления ковариат с размерами эффекта менее 10% от типичных

значений соответствующих фармакокинетических параметров. Эту сокращенную

20 модель рассматривали как окончательный режим, который впоследствии использовали

для модели ФД. Выбор модели определяли путем графической оценки статистически

значимой разницы в значении целевой функции между конкурирующими моделями.

Производительность окончательной модели оценивали с помощью визуальной проверки

30 прогноза с коррекцией на прогноз (pcVPC;  $n = 1000$  повторов).

Программное обеспечение

**[00318]** Полумеханистическую модель ФК/ФД выполняли с

25 использованием NONMEM (версия 7.3.0, ICON Development Solutions LLC,

Элликотт-Сити, Мэриленд, США). Использование NONMEM, включая процедуры

квалификации модели, было облегчено в среде Perl-speaks-NONMEM (версия 4.6.0,

совместимой интерфейсной программы для NONMEM. Управление данными,

исследовательский анализ, диагностические графики и постобработка данных и

30 выходных данных NONMEM выполняли с использованием R (версия 3.4.1, The R Project

for Statistical Computing, статистическое программное обеспечение). Все анализы

проводились в проверенной среде, высокопроизводительной фармакометрической

платформенной системе (RudraYa Sonic, версия 4 или выше), на основе надлежащей



практики автоматизированного производства и в соответствии с правилами надлежащей клинической практики 21 CFR, часть 11.

Статистический анализ

5           **[00319]**       Учитывая, что это было исследование FII фазы 1, формальный статистический расчет размера выборки не подходил и не проводился. Число зарегистрированных участников соответствовало обычному размеру, используемому в таких ранних исследованиях по повышению дозы, и ожидалось, что оно позволит клиническую оценку безопасности и переносимости, а также позволит провести значимую оценку профиля ФК и ФД.

10           **[00320]**       Данные о концентрации соединения формулы (III) в плазме и производные от них фармакокинетические параметры, %ВТКО и безопасность суммировали с использованием описательной статистики. Набор для ФК-анализа включал участников, которые получили по меньшей мере одну дозу соединения формулы (III). Набор для анализа ФД состоял из всех участников, которые получили по  
15           меньшей мере 1 дозу соединения формулы (III) или плацебо и имели по меньшей мере 1 оценку ФД после приема дозы. Анализ безопасности включал всех участников, которые получили по меньшей мере одну дозу соединения формулы (III) или плацебо.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Распределение участников и демографические данные

20           **[00321]**       В части 1 60 участников получили однократную дозу соединения формулы (III), а 18 получили плацебо. Для оценки многократных доз в части 2 18 участников получали соединение формулы (III), а 9 участников получали плацебо. В целом демографические характеристики были схожими в группах как в части 1, так и в части 2. Большинство участников были представителями европеоидной расы (Часть 1:  
25           74/78 [94,9%]; Часть 2: 26/27 [96,3%]). В части 1 средний возраст участников составлял 45,8 года (диапазон: 21–58 лет) и средний индекс массы тела (ВМТ) составил 24,93 кг/м<sup>2</sup> (диапазон: 19,4–29,2 кг/м<sup>2</sup>). В части 2 средний возраст составлял 48,6 лет (диапазон: 25–58 лет) и средний ВМТ составлял 24,95 кг/м<sup>2</sup> (диапазон: 19,1–29,9 кг/м<sup>2</sup>).

Безопасность

30           **[00322]**       В целом, природа и частота возникновения ТЕАЕ были сходными у участников, получавших соединение формулы (III) и получавших плацебо, после однократного и многократного введения доз. В части 1 и части 2 24 (40,0%) и 14 (77,8%) участников, получавших соединение формулы (III), имели по меньшей мере 1 ТЕАЕ по

сравнению с 9 (50,0%) и 9 (100,0%) участниками соответствующей группы плацебо (таблица 1). Все ТЕАЕ были оценены по степени тяжести от легкой до умеренной.

**Таблица 1. ТЕАЕ зарегистрированы у  $\geq 10\%$  общей численности популяции в любой группе лечения.**

**(соединение формулы (III) или плацебо; выборка для анализа безопасности)**

**ЧАСТЬ 1**

ТЕАЕ, n (%)	Плацебо n = 18 Натощак						Соединение формулы (III)		Общее количество соединения формулы (III) N — 60	
	4 мг n = 6	12 мг n = 5	36 мг n = 12	100 мг n = 11	200 мг n = 6	400 мг n = 6	Твердое вещество 105 мг n = 6	После еды 100 мг n = 8		
Пациенты с $\geq 1$ ТЕАЕ	9 (50,0)	2 (33,3)	3 (60,0)	4 (33,3)	4 (36,4)	4 (66,7)	3 (50,0)	3 (50,0)	1 (12,5)	24 (40,0)
Головная боль	3 (16,7)	1 (16,7)	2 (40,0)	2 (16,7)	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	1 (12,5)	8 (13,3)
Введение раздражителя на месте*	2 (11,1)	1 (16,7)	0	0	0	1 (16,7)	0	0	0	2 (3,3)

**ЧАСТЬ 2**

	Плацебо n = 9	Соединение формулы (III)			Общее количество соединения формулы (III) N — 18
		36 мг n = 6	100 мг n = 6	200 мг n = 6	
Пациенты с $\geq 1$ ТЕАЕ	9 (100,0)	4 (66,7)	5 (83,3)	5 (83,3)	14 (77,8)
Раздражение в месте введения*	1 (11,1)	1 (16,7)	2 (33,3)	0	3 (16,7)
Гематома в месте инъекции*	0	0	2 (33,3)	0	2 (11,1)
Реакции в месте инъекции*	0	1 (16,7)	1 (16,7)	0	2 (11,1)
Утомляемость	3 (33,3)	0	0	1 (16,7)	1 (5,6)
Гематома в месте прокола сосуда*	1 (11,1)	0	1 (16,7)	0	1 (5,6)

	Плацебо n = 9	Соединение формулы (III)			Общее количество соединения формулы (III) N — 18
		36 мг n = 6	100 мг n = 6	200 мг n = 6	
Дискомфорт в области живота	1 (11,1)	1 (16,7)	1 (16,7)	0	2 (11,1)
Срыгивание	1 (11,1)	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (11,1)
Боль в животе	2 (22,2)	0	0	1 (16,7)	1 (5,6)
Диарея	4 (44,4)	0	1 (16,7)	0	1 (5,6)
Метеоризм	1 (11,1)	1 (16,7)	0	0	1 (5,6)
Тошнота	1 (11,1)	0	0	0	0
Оральная дизестезия	1 (11,1)	0	0	0	0
Парестезия	0	2 (33,3)	0	0	2 (11,1)
Головокружение	1 (11,1)	0	0	1 (16,7)	1 (5,6)
Головная боль	2 (22,2)	0	0	1 (16,7)	1 (5,6)
Сонливость	1 (11,1)	0	1 (16,7)	0	1 (5,6)
Дисгевзия	1 (11,1)	0	0	0	0
Боль в спине	0	1 (16,7)	0	0	1 (16,7)
Миалгия	1 (11,1)	0	1 (16,7)	0	0
Нарушения сна	1 (11,1)	0	0	0	0
Раздражение кожи	1 (11,1)	0	0	0	0
Реакции кожи	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (11,1)
Приливы	0	0	1 (16,7)	1 (16,7)	2 (11,1)
Вертиго	1 (11,1)	0	0	0	0
Размытое зрение	1 (11,1)	0	0	1 (16,7)	1 (5,6)
Повышенная липаза	1 (11,1)	0	0	0	0
Дегидратация	1 (11,1)	0	0	0	0
Кашель	1 (11,1)	0	0	0	0
Повышенная бронхиальная секреция	1 (11,1)	0	0	0	0
Ротоглоточная боль	1 (11,1)	0	0	0	0
Назофарингит	1 (11,1)	0	0	0	0

ТЕАЕ — нежелательные явления, возникшие во время лечения

\* «Гематома в месте прокола сосуда» возникла из-за синяков в месте расположения постоянных катетеров для забора крови.

5 ТЕАЕ «раздражение кожи» и «кожная реакция» были вызваны клеем электрода ЭКГ.

**[00323]** В части 1 среди участников, получавших соединение формулы (III), наиболее распространенными ( $\geq 5\%$ ) ТЕАЕ были головная боль (13,3% против 16,7% в плацебо) и заложенность носа (5% против 0 в плацебо). В части 2 наиболее часто сообщалось о раздражении места введения (раздражение места адгезии электрода ЭКГ) (соединение формулы (III), 16,7% [3/18] по сравнению с плацебо, 11,1% [от 0 до 1/9]), за которым следовали дискомфорт в животе, боль в спине, приливы жара, парестезии, срыгивание и кожная реакция (реакция в месте приклеивания электрода ЭКГ) (соединение формулы (III), 11,1% [2/18] по сравнению с плацебо, 11,1% [0–1/9] для каждого). Только 1 участник из части 2 (группа соединения формулы (III) в дозе 200 мг) прекратил прием препарата через 8 дней из-за ТЕАЕ умеренного повышения трансаминаз, а уровни вернулись в нормальный диапазон при последующем наблюдении, через 12 дней после введения. последней дозы соединения формулы (III).

**[00324]** Ни в одной из частей не было выявлено различий в ТЕАЕ, связанных с дозой, полом или приемом пищи. Никаких серьезных ТЕАЕ или ТЕАЕ, которые считаются вероятно или весьма вероятными связанными с исследуемым препаратом, зарегистрировано не было. Кроме того, не наблюдали клинически значимых изменений в лабораторных параметрах, жизненно важных показателях, медицинском осмотре или ЭКГ.

**Таблица 2. Среднее значение (SD) фармакокинетических параметров соединения формулы (III) после однократной дозы соединения формулы (III) у здоровых участников (набор для фармакокинетического анализа)**

<sup>a</sup> Данные представлены как медиана (минимум-максимум); <sup>b</sup>n = 5; <sup>c</sup>n = 4; <sup>d</sup>n = 6; AUC — площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени: AUC<sub>0–24ч</sub> — AUC от временной точки 0 до 24 часов после введения дозы; AUC<sub>конечная</sub> — AUC от временной точки 0 до момента, соответствующего последней количественно определяемой концентрации;

Обработка	N	C <sub>max</sub> (нг/мл)	C <sub>max</sub> /Доза (нг/мл)	t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ч)	AUC <sub>(0–24ч)</sub> <sup>a</sup> (ч-нг/мл)	ППК <sub>пос</sub> (ч-нг/мл)	AUC <sub>□</sub> (ч-нг/мл)	AUC <sub>□</sub> /Доза (ч-нг/мл/мг)	t <sub>1/2, λz</sub> (ч)	t <sub>1/2, дом</sub> (ч)
Пероральный раствор										
4 мг, самцы натошак	6	43,5 (9,61)	10,9 (2,40)	1 (1–1,5)	157 (51,0)	154 (48,9)	155 (49,8)	38,9 (12,5)	1,6 (0,2)	1,6 (0,2)

12 мг, самцы натошак	5	88,0 (18,9)	7,33 (1,58)	1 (1- 1,5)	319 (108)	316 (109)	317 (109)	26,4 (9,07)	1,6 (0,5)	1,5 (0,2)
36 мг, самцы натошак	6	200 (51,8)	5,55 (1,44)	1 (0,5- 1)	649 (213)	649 (214)	644 (239) <sup>b</sup>	17,9 (6,64)	2,1 (0,4) <sup>b</sup>	1,6 (0,1)
100 мг, самцы натошак	6	923 (334)	9,23 (3,34)	0,5 (0,5- 1)	2135 (709)	2145 (718)	2060 (760) <sup>b</sup>	20,6 (7,60)	5,0 (3,3) <sup>b</sup>	1,9 (0,2)
200 мг, самцы натошак	6	1210 (413)	6,06 (2,07)	1 (0,5- 1)	2748 (752)	2773 (763)	2778 (761)	13,9 (3,80)	12,7 (8,4)	1,8 (0,2)
400 мг, самцы натошак	6	1920 (1280)	4,80 (3,20)	0,75 (0,5- 2)	3704 (1639)	3828 (1616)	4197 (1885) <sup>b</sup>	9,11 (4,68)	13,2 (11,3) <sup>c</sup>	2,2 (0,3)
36 мг, самки натошак	6	233 (44,5)	6,46 (1-24)	1 (1-1- 5)	819 (296)	816 (299)	818 (299)	22,7 (8,30)	1,9 (0,5)	1,6 (0,2)
100 мг, самки натошак	5	650 (199)	6,50 (1,99)	0,5 (0,25 -1)	1420 (519)	1459 (494)	1338 (460) <sup>c</sup>	13,4 (4,60)	11,6 (7,8) <sup>c</sup>	1,6 (0,2)
100 мг, самцы натошак	6	277 (81,1)	2,77 (0,811)	2,5 (1-4)	1716 (403)	1752 (420)	1757 (420)	17,6 (4,20)	10,8 (5,2)	2,0 (0,5)

### Перорально введенная капсула

105 мг (3 x 35 мг), самцы натошак	8	345 (200)	3,28 (1,91)	1,5 (1-2)	1323 (710)	1452 (731)	1505 (797) <sup>d</sup>	14,3 (7,59)	14,2 (4,5) <sup>f</sup>	1,9 (0,3)
--------------------------------------------	---	--------------	----------------	--------------	---------------	---------------	----------------------------	-------------	----------------------------	--------------

$AUC_{\square}$  — AUC от времени 0 до бесконечности с экстраполяцией терминальной фазы;

$AUC_{\square}/\text{Доза}$  — AUC, нормализованная для дозирования;  $C_{\text{макс}}$  — максимальная

наблюдаемая концентрация в плазме;  $C_{\text{макс}}/\text{доза}$   $C_{\text{макс}}$ , нормализованная для

дозирования; CO — стандартное отклонение;  $t_{1/2,\lambda z}$  — терминальный период

5 полувыведения;  $t_{1/2, \text{eff}}$  — доминантное время полужизни;  $T_{\text{макс}}$  — время,

соответствующее максимальной наблюдаемой концентрации в плазме

### Фармакокинетика

#### Часть 1

10 **[00325]** После приема однократной дозы перорального раствора соединения формулы (III) натошак у здоровых мужчин пиковые концентрации в плазме наблюдались в течение 1 часа, а затем снижались мультиэкспоненциально (Фиг. 3). Соединение формулы (III) быстро всасывалось в системный кровоток, о чем свидетельствует медианное значение  $t_{\text{макс}}$  от 0,5 до 1 часа после приема дозы.

**[00326]** Средние значения  $C_{\text{макс}}$ ,  $AUC_{\text{конечная}}$  и  $AUC/$  соединения

формулы (III) увеличивались в диапазоне доз от 4 до 400 мг, но меньше дозы пропорционально увеличению дозы (таблица 2). Средние значения  $t_{1/2, \text{дом}}$  были схожими и составляли от 1,5 до 2,2 часов в диапазоне доз от 4 до 400 мг. Среднее время  $t_{1/2, \lambda z}$  увеличивалось с увеличением дозы, средние значения находились в диапазоне от 1,6 до 13,2 часов. При самых низких дозах (4, 12 и 36 мг) среднее значение  $t_{1/2, \lambda z}$  было аналогично среднему  $t_{1/2, \text{дом}}$ , поскольку концентрации в плазме приближались к нижнему пределу количественного определения (LLOQ) между 12 и 24 часами после введения дозы.

## Гендерные эффекты

**[00327]** Параметры ФК у участников мужского и женского пола

перекрывались после однократного приема 36 мг и 100 мг соединения формулы (III) в виде перорального приема раствора натошак. Для когорт с дозой 36 мг средние значения  $C_{\text{макс}}$  и  $AUC$  у женщин были немного выше, чем у мужчин, на приблизительно 17–27%; однако у женщин, получавших дозу 100 мг, эти значения были ниже, чем у мужчин, приблизительно на 30–35% (таблица 2).

Среднее значение  $t_{1/2}$  начального быстрого разложения ( $t_{1/2, \text{дом}}$ ) составляло 1,6 часа у голодающих самок независимо от дозы соединения формулы (III) (36 мг или 100 мг) и было сравнимо со средним значением  $t_{1/2, \text{дом}}$ , которое сообщали для участников мужского пола (36 мг: 1,6 часов; 100 мг: 1,9 часов). Время  $t_{1/2, \lambda z}$  у участниц женского пола увеличивалось с увеличением дозы и составляло 1,9 часа и 11,6 часа для групп с дозой 36 мг и 100 мг, соответственно.

## Пищевые эффекты

**[00328]** Введение однократной дозы 100 мг соединения формулы (III)

после приема пищи с высоким содержанием жиров с задержкой пика профиля концентрация-время (медиана  $t_{\text{макс}}$ : 2,5 часа против 0,5 часа [когорты, принимавшая 100 мг натошак]) (Фиг. 4) и сниженная  $C_{\text{макс}}$  в плазме приблизительно на 70%, не оказывая существенного влияния на общую экспозицию (таблица 2). Средние значения  $AUC$  в когорте, принимавшей пищу, были приблизительно на 15–20% ниже по сравнению с когортой, принимавшей пищу натошак (таблица 2). Скорость снижения концентрации в плазме была одинаковой в группах мужчин натошак и после еды, со средним  $t_{1/2, \text{дом}}$  1,9 и 2,0 часа, соответственно. Среднее значение  $t_{1/2, \lambda z}$  у участников, получавших пищу, попадал в диапазон значений, оцененных в диапазоне доз от 4 до 400 мг в когортах натошак (таблица 2).



Обработка а	$C_{\max}$ (нг/мл)	$t_{\max}^a$ (ч)	$AUC_{(0-24ч)}$ (ч·нг/мл)	$C_{\min}$ (нг/мл)	$t_{1/2, \lambda z}$ (ч)	$t_{1/2, \text{дом}}$ (ч)	$AR_{C_{\max}}$ x	$AR_{AUC}$	$Ae_{\% \text{доза}}$	$CL_R$ (л/ч)
200 мг 1 р/день	719 (299)	1,77 (1,00– 3,00)	2565 (577)	H/A	H/A	H/A	H/A	H/A	0,234 (0,0662)	0,186 (0,054 4)
<b>День 10</b>										
36 мг один раз в день	199 (36,9)	2,00 (1,00– 2,50)	889 (182)	0,552 (0,198)	4,9 (3,3) <sup>b</sup>	1,5 (0,1)	1,04 (0,129)	0,968 (0,101)	H/A	H/A
100 мг 1 р/день	424 (70,4)	1,53 (1,00– 3,00)	1692 (546)	1,51 (0,545)	9,6 (3,6)	1,8 (0,2)	0,968 (0,234)	0,950 (0,237)	H/A	H/A
200 мг 1 р/день	839 (252)	2,00 (1,50– 2,50)	3164 (965)	4,96 (1,85)	23,1 (12,2) <sup>c</sup>	1,9 (0,1)	1,21 (0,614)	1,21 (0,180)	0,231 (0,0723)	0,151 (0,045 3)

<sup>a</sup> Данные представлены как медиана (минимум-максимум); <sup>b</sup> n = 3; <sup>c</sup> n = 4;

$Ae_{\% \text{доза}}$  — количество, выведенное с мочой, в процентах от дозы, рассчитанное как отношение  $Ae$  к введенной дозе  $\times 100$ ;  $AR_{AUC}$  — наблюдаемый коэффициент накопления на основе  $AUC$ ;  $AR_{C_{\max}}$  — наблюдаемый коэффициент накопления на основе  $C_{\max}$ ;  $AUC$  — площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени;  $AUC_{0-24ч}$  —  $AUC$  от временной точки 0 до 24 часов после введения дозы;  $C_{\max}$  — максимальная наблюдаемая концентрация в плазме;  $C_{\min}$  — минимальная наблюдаемая концентрация в плазме;  $CL_R$  — почечный клиренс;  $CO$  — стандартное отклонение;  $t_{1/2, \lambda z}$  — терминальное время полужизни;  $t_{1/2, \text{eff}}$  — доминантное время полужизни;  $t_{\max}$  — время, соответствующее максимальной наблюдаемой концентрации в плазме

**Таблица 4. Ковариаты, оцененные в популяционном фармакокинетическом анализе с использованием всех данных SAD и MAD**

Категории	Ковариаты	Тип
Демографические характеристики	Масса [BWT], возраст [AGE]	Непрерывный
	Пол [SEX], Раса [RACE]	Дискретный
Почечная функция	Исходный клиренс креатинина [CRCL], расчетная скорость клубочковой фильтрации [eGFR]	Непрерывный
Клинические лабораторные характеристики	Исходный уровень альбумина [ALB], исходный уровень аспартатаминотрансферазы [AST], исходный уровень	Непрерывный



	аланинаминотрансферазы [ALT], исходный уровень щелочной фосфатазы [ALP], общий билирубин [TB]	
Пищевые эффекты	Статус питания [NUTR]	Дискретный
Состав	Лекарственная форма [FORM]	Дискретный

MAD, многократная возрастающая доза; SAD, однократная возрастающая доза.

#### Фармакодинамика

**[00331]** ВТКО после однократной дозы перорального приема раствора натошак. У участников мужского пола %ВТКО увеличивался с увеличением дозы соединения формулы (III) и приближался к 100% через 4 часа после введения доз  $\geq 100$  мг (Фиг. 6). Хотя концентрации соединения формулы (III) в плазме снижались до <LLOQ через 12 часов после введения дозы, продолжительность ВТКО составляла до 72 часов для когорт, которым вводили  $\geq 100$  мг соединения формулы (III) (Фиг. 6). При последующем визите (7–14 дней после последней дозы) средние значения %ВТКО составляли  $\leq 42\%$  во всех группах лечения, с высокой вариабельностью в некоторых группах. Полученные данные ФК и ВТКО продемонстрировали, что ВТКО тесно связана с  $AUC_{равн.}$  соединения формулы (III), а не с  $C_{макс}$  соединения формулы (III).

**[00332]** По сравнению с введением препарата в виде раствора (100 мг) натошак пиковое среднее значение %ВТКО было задержано и несколько ниже после введения препарата в виде раствора после завтрака с высоким содержанием жиров (100 мг) (состояние сытости: 73% [через 8 часов после приема дозы]; натошак: 86% [через 4 часа после введения дозы]).

**[00333]** Средние значения %ВТКО у женщин, получавших 36 мг или 100 мг соединения формулы (III), были аналогичны значениям у участников мужского пола, получавших те же дозы. Через 4 часа после введения дозы 36 мг средние значения %ВТКО составляли 39% у мужчин и 55% у женщин и составляли 86% против 81%, соответственно, при дозировке 100 мг соединения формулы (III).

**[00334]** ВТКО после дозы препарата в одной капсуле натошак. Среднее значение %ВТКО было снижено у мужчин, которым вводили 105 мг соединения формулы (III) состава капсулы по сравнению с приемом натошак 100 мг перорально вводимого раствора. Через 4 часа после приема средний процент ВТКО был на  $\approx 37\%$  ниже для препарата в капсулах 105 мг (54%), чем для перорально вводимого раствора

100 мг (86%), и на  $\approx 30\%$  ниже через 24 часа после приема (53% против 76%, соответственно) (Фиг. 4).

**[00335]** ВТКО после многократного приема перорально вводимого раствора соединения формулы (III). Накопление %ВТКО в РВМС наблюдали после многократного приема соединения формулы (III) один раз в день. Через 4 часа после введения дозы средний %ВТКО увеличился с 34% (день 1) до 80% (день 10) в группе, принимавшей дозу 36 мг, и с 61% (день 1) до 91% (день 10) в группе, принимавшей 100 мг. Тогда как в группе, принимавшей дозу 200 мг, средний %ВТКО был очевиден с 1-го дня (94%) и сохранялся на день 10 (98%). Среднее значение %ВТКО для всех 3 доз соединения формулы (III) (36, 100 и 200 мг) оставалось высоким (от 68% до 79%) через 24 часа после введения дозы в день 10. При последующем визите (через 7–14 дней после приема дозы) средние значения %ВТКО составляли  $< 40\%$  во всех группах лечения с высокой вариабельностью в некоторых группах.

**[00336]** Моделирование и симуляция ФК/ФД – концентрации соединений формулы (III) в плазме первых 5 когорт SAD лучше всего описывались с помощью 2-компарментной модели, включая всасывание первого порядка и элиминацию первого порядка с ПIV на  $CL/F$ ,  $V_1/F$ ,  $V_2/F$ ,  $Q/F$  и  $K_a$ . Кроме того, были включены условия корреляции между  $CL/F$  и  $V_1/F$ . Модель ФК/ФД была впоследствии разработана на основе отдельных оценок модели рорРК для описания свободной ВТК, с ПIV на базовом уровне свободной ВТК и связанной скорости  $k_{on}$ . Оценки параметров проиллюстрированы в таблице 5, а графики согласия проиллюстрированы на Фиг. 9 и Фиг. 10. Все параметры модели были оценены достаточно хорошо с относительными стандартными ошибками  $\leq 20\%$  для всех оценок структурных параметров ФК/ФД. На основе модели ФК/ФД проводили симуляции для прогнозирования занятости %ВТК в когортах MAD (Фиг. 5). Прогнозируемый моделью %ВТКО в когортах MAD на основе данных из когорт SAD соответствовал наблюдаемому %ВТКО (таблица 6).

**Таблица 5. Оценки параметров модели ФК/ФД с использованием (А) данных первых 5 когорт SAD (В) всех данных SAD и MAD (А)**

Параметр, единица	Оценка	RSE (%)	PIV		Усадка (%)
			(%CV)	RSE (%)	
<b>Параметры рорРК<sup>b</sup></b>					
CL/F (л/ч)	49,4	8,68	44,0	25,2	1,18
V <sub>1</sub> /F (л)	108,9	8,62	40,6	25,1	2,93
V <sub>2</sub> /F (л)	43,0	17,7			
Q/F (л/ч)	1,57	12,0	49,1	42,2	21,8

Параметр, единица	Оценка	RSE (%)	ИВ (%CV)	RSE (%)	Усадка (%)
<b>Параметры рорРК<sup>b</sup></b>					
Ка (л/ч)	1,94	11,2	44,5	33,7	12,5
Ковариант (CL/F, V <sub>1</sub> /F)	0,174	25,4			
Пропорциональная остаточная ошибка (%CV)	24,5	8,43			
Аддитивная остаточная ошибка (нг/мл) <sup>c</sup>	0,0289	–			
<b>Параметры ФД<sup>b</sup></b>					
k <sub>вкл</sub> (л/нМ/ч)	0,0447	13,3	31,6	125,5	64,8
k <sub>выкл</sub> (л/ч) <sup>d</sup>	5,7 x 10 <sup>-5</sup> x 60 x 60	–			
k <sub>инакт</sub> (1/с) <sup>d</sup>	7,8 X 10 <sup>-4</sup>	–			
ВТК <sub>0</sub> (нМ)	0,0815	3,63	34,0	29,1	8,82
k <sub>деги</sub> /k <sub>деgf</sub> (л/ч) <sup>d</sup>	0,0116	–			
Аддитивная остаточная ошибка (нМ)	0,0208	12,4			

<sup>a</sup> CL/F= кажущийся клиренс; ИВ — межиндивидуальная изменчивость, рассчитываемая как (дисперсия)<sup>1/2</sup> x 100%; Ка= константа скорости всасывания первого порядка; k<sub>он</sub> — скорость ассоциации k<sub>офф</sub> — скорость диссоциации; k<sub>инакт</sub> — скорость ковалентного связывания; k<sub>дег</sub> — скорость разложения ВТК; Q/F — кажущийся межкомпарментный клиренс; RSE — относительная стандартная ошибка; V<sub>1</sub>/F — кажущийся объем распределения центрального компармента; V<sub>2</sub>/F — кажущийся объем распределения периферического компармента.

<sup>b</sup> рорРК исследовали с использованием данных когорты 1-5, ФД оценивали с использованием данных когорты 2–5.

<sup>c</sup> Аддитивную остаточную ошибку зафиксировали на уровне 0,0289 нг/мл на основе расчета характеристики распределения вероятностей, связанной с LLOQ, равной 0,1 нг/мл.

<sup>d</sup> k<sub>офф</sub> получали из дополнительных данных Woyach 2014, k<sub>инас</sub> получали в результате лабораторных измерений, k<sub>деги</sub>/k<sub>деgf</sub> рассчитывали с помощью ln(2)/60, предполагая, что время полужизни для циркуляции ВТК составляет 60 часов.

**(В)**

Параметр, единица	Оценка	RSE (%)	ИВ (%CV)	RSE (%)	Усадка (%)
<b>Параметры рорРК<sup>b</sup></b>					
CL/F (л/ч) <sup>c</sup>	62,4	5,10	46,0	17,4	0,42
BWT по CL/F	0,75	–			
V <sub>1</sub> /F (л) <sup>d</sup>	129,6	4,92	41,7	19,7	2,76
BWTonV <sub>1</sub> /F	1	–			
V <sub>2</sub> /F (л) <sup>e</sup>	49,5	15,2	139,9	19,7	10,1
BWTonV <sub>2</sub> /F	1	–			
Q/F (л/ч) <sup>f</sup>	2,85	13,7	132,5	19,6	8,92
BWT по Q/F	0,75	–			

Параметр, единица	Оценка	RSE (%)	IV (%CV)	RSE (%)	Усадка (%)
$K_a$ (1/ч) <sup>g</sup>	1,97	8,14	44,3	22,0	11,5
NURT — Кормление, стандартное питание по $K_a$	0,339	12,3			
FORM — капсула перорально по $K_a$	0,325	19,2			
Ковариант (CL/F $V_1/F$ )	0,185	18,5			
Ковариант (Q/F, $V_2/F$ )	1,74	19,9			
Пропорциональная остаточная ошибка (%CV)	28,1	2,21			
Аддитивная остаточная ошибка (нг/мл)	0,0483	33,9			
Параметры ФД <sup>b</sup>					
$k_{on}$ (л/нМ/ч)	0,0509	10,2	43,2	45,7	50,4
$k_{off}$ (л/ч) <sup>h</sup>	$5,7 \times 10^{-5} \times 60$ * 60	—			
$k_{инакт}$ (л/с) <sup>h</sup>	$7,8 \times 10^{-4}$	—			
ВТК <sub>0</sub> (нМ)	0,0802	3,01	24,6	19,4	11,2
$k_{degi}/k_{degf}$ (1/ч) <sup>h</sup>	0,0116	—			
Аддитивная остаточная ошибка (нМ)	0,0220	0,748			

- <sup>a</sup> ВWT — исходный вес тела в килограммах; CL/F — кажущийся клиренс; Form — Лекарственная форма (1 — раствор для перорального применения, 2 — капсула для перорального применения); IV — межиндивидуальная вариабельность, рассчитываемая как (дисперсия)<sup>1/2</sup> × 100%;  $K_a$  — константа скорости всасывания первого порядка;  $k_{on}$  — скорость ассоциации  $k_{off}$  — скорость диссоциации;  $k_{инакт}$  — скорость ковалентного связывания;  $k_{deg}$  — скорость разложения ВТК;
- NURT — Статус питания (0 — натощак, 1 — сыт, стандартное питание) Q/F — кажущийся межкомпарментный клиренс;
- RSE — относительная стандартная ошибка;  $V_1/F$  — кажущийся объем распределения центрального компармента;  $V_2/F$  — кажущийся объем распределения периферического компармента.

<sup>b</sup> рорПК и ФД исследовали с использованием данных как SAD, так и MAD.

$$\begin{aligned}
 c \quad \frac{CL}{F} (L/h) &= 62.4 \times \left(\frac{BWT}{75.5}\right)^{0.75} \\
 d \quad \frac{V1}{F} (L) &= 129.6 \times \left(\frac{BWT}{75.5}\right)^1 \\
 e \quad \frac{V2}{F} (L) &= 49.5 \times \left(\frac{BWT}{75.5}\right)^1 \\
 f \quad \frac{Q}{F} (L) &= 2.85 \times \left(\frac{BWT}{75.5}\right)^{0.75} \\
 g \quad Ka \left(\frac{1}{h}\right) &= 1.97 \times 0.339^{NUTR = \text{стандартный прием пищи}} \times 0.325^{FORM = \text{пероральный прием капсулы}}
 \end{aligned}$$

<sup>h</sup> koff получали из дополнительных данных Woyach 2014, кинакт получали в результате лабораторных измерений, kdeg1/kdegf рассчитывали с помощью  $\ln(2)/60$ , предполагая, что время полужизни для циркуляции ВТК составляет 60 часов.

5

**Таблица 6. Сравнение симулируемых и наблюдаемых данных**

Медиана симуляций (n = 1000) на основе данных о пероральном введении раствора SAD фазы 1.				Медиана наблюдаемых данных по пероральному введению раствора на день 10		
Доза (мг)	ВТКО через 24 часа, равн. (%) <sup>b</sup>	Макс. ВТКО в равн. (%) <sup>b</sup>	Среднее значение ВТКО (%) <sup>b, c</sup>	ВТКО через 24 часа, равн. (%)	Макс. ВТКО в равн. (%)	Расчитанное среднее значение ВТКО (%)
12 один раз в день	43,4	52,0	48,3	—	—	—
36, 1 р./сут.	66,7	79,9	74,3	69,5	78,9	74,2
70, 1 р./сут.	75,6	91,5	84,7	—	—	—
100, 1 р./сут.	78,8	96,0	88,3	84,1	94,1	89,1
105, 1 р./сут.	79,1	96,3	88,7	—	—	—
140, 1 р./сут.	80,3	98,2	90,4	—	—	—
200, 1 р./сут.	81,6	99,3	91,5	78,9	98,8	88,8

<sup>a</sup> рорРК исследовали с использованием данных когорты 1–5, рорРD оценивали с помощью данных когорты 2–5;

<sup>b</sup> Значения представляют собой медианные значения для 1000 симуляций; <sup>c</sup> Среднее

10 значение RO в равновесном состоянии (равн.) рассчитывали как  $AUMC_{\text{равн./tau}}$   
 $AUMC_{\text{равн./tau}}$  — площадь под первым моментом кривой концентрации в плазме крови для интервала дозирования в равновесном состоянии; ВТКО — занятость тирозинкиназы Брутона; РорРК — фармакокинетика популяции; рРD — фармакодинамика популяции; 1 р./сут. — один раз в сутки; SAD — однократная  
 15 нарастающая доза; равн. — равновесное состояние.

**[00337]** Модель ФК/ФД была снова обновлена с использованием данных, полученных в ходе исследования FII. Набор данных ФК/ФД содержал 1509 точек данных «концентрация-время» соединений формулы (III) и 1335 точек данных свободных ВТК от 105 участников. Концентрации соединений формулы (III) в плазме как в когортах SAD, так и в MAD были описаны с помощью 2-компарментной модели, включая всасывание первого порядка и элиминацию первого порядка с ПВ на  $CL/F$ ,  $V_1/F$ ,  $V_2/F$ ,  $Q/F$  и  $K_a$ . Кроме того, корреляционные термины были включены между  $CL/F$  и  $V_1/F$ ,  $Q/F$  и  $V_2/F$ . Остаточная ошибка лучше всего описывалась с помощью комбинированной модели аддитивной и пропорциональной ошибки. Ковариатными эффектами, сохраненными в окончательной модели рорРК, были влияние массы тела на  $CL/F$ ,  $V_1/F$ ,  $V_2/F$  и  $Q/F$ , пищевые эффекты и влияние лекарственного препарата на  $K_a$ . Другие протестированные ковариаты не были статистически значимыми.  $rsVPC$  проиллюстрированы на Фиг. 11, окончательная модель ФКФД адекватно отражает профили средней концентрации во времени.

## ОБСУЖДЕНИЕ

**[00338]** В общем контексте фармакотерапии ингибиторы ВТК являются многообещающими новыми агентами, которые значительно расширили арсенал методов лечения различных типов В-клеточных злокачественных новообразований. Это исследование фазы 1 FII продемонстрировало, что пероральный раствор соединения формулы (III), нового ингибитора ВТК, можно вводить в виде однократной дозы до 400 мг и многократных ежедневных доз до 200 мг в течение 10 дней без каких-либо тревожных сигналов безопасности. Максимальное значение %ВТКО, равное  $\geq 90\%$  (среднее значение), достигалось после однократного и многократного приема соединения формулы (III) при  $\geq 100$  мг. Наблюдали высокую вариабельность между зарегистрированными %ВТКО для одних и тех же доз в когортах SAD и MAD. Столь высокая вариабельность ВТКО может быть объяснена пищевым эффектом; в группах SAD участники получали дозу натощак, тогда как в когортах MAD участники не получали дозу натощак.

**[00339]** Профиль безопасности показал, что ТЕАЕ возникали у 40% участников после однократного введения дозы и у 78% участников после многократного введения дозы соединения формулы (III). Наиболее распространенными ТЕАЕ после однократного введения были головная боль и заложенность носа, а раздражение в месте введения, дискомфорт в животе, боль в спине, приливы жара, парестезии, срыгивание и

кожные реакции были наиболее распространены после многократного введения. Все явления имели легкую или среднюю степень тяжести и разрешились к концу исследования. Все ТЕАЕ, о которых сообщалось в обеих частях исследования, разрешились при последующем наблюдении, и не наблюдалось явного увеличения частоты или типа ТЕАЕ с увеличением дозы соединения формулы (III). Кроме того, не было выявлено различий в частоте и тяжести ТЕАЕ, связанных с полом или питанием. Клинически значимых изменений ЭКГ или значимых сердечных или сердечно-сосудистых ТЕАЕ не было.

**[00340]** ФК-профили соединения формулы (III) продемонстрировали быстрое всасывание с пиковыми концентрациями, достигаемыми в течение 1 часа после однократного приема и через 2 часа после многократного приема. После достижения  $C_{\text{макс}}$ , концентрация соединения формулы (III) в плазме быстро снижалась мультипонтенциально. ФК были линейными, но менее чем пропорциональными дозе в диапазоне однократных доз от 4 до 400 мг и в диапазоне многократных доз от 36 до 200 мг один раз в день в равновесном состоянии, с незначительным накоплением или без него и без зависимости от времени, наблюдаемой после 10 дней повторного дозирования. Пол не оказывал существенного влияния на ФК соединения формулы (III). Еда задерживает  $t_{\text{макс}}$  и снижает  $C_{\text{макс}}$  приблизительно на 70%; и общее воздействие было приблизительно на 15–20% ниже в состоянии сытости по сравнению с состоянием натощак. Состав капсулы оказывает эффект на профиль ФК, демонстрирующий более медленное всасывание и на –64% ниже  $C_{\text{макс}}$  и от 31% до 41% ниже АУС по сравнению с аналогичной дозой перорально вводимого раствора.

**[00341]** Фармакодинамику оценивали как %ВТКО в РВМС. Занятость мишени зависит от дозы, приближается к полной максимальной ВТКО после однократной и многократной дозы соединения формулы (III)  $\geq 100$  мг, обычно в течение 4 часов после введения. Продолжительность ВТКО была продолжительной и оставалась обнаруживаемой через 72 часа после введения дозы для когорт, получивших  $> 100$  мг соединения формулы (III). После многократного перорального приема соединения формулы (III) средние значения ВТКО, по-видимому, достигали устойчивого состояния между 3 и 7 днями. Хотя наблюдали незначительное накопление концентраций соединения формулы (III) в плазме, после введения нескольких доз наблюдали меньшую вариабельность ВТКО по сравнению с введением однократной дозы. Это было особенно очевидно в образцах, взятых в течение нескольких часов после введения дозы, в то время, когда пиковые концентрации соединения формулы (III) в плазме должны были быть

достигнуты. Поскольку средние концентрации соединения формулы (III) в плазме снижались и приближались к LLOQ в течение 24 часов после последней дозы в день 10, среднее значение ВТКО во всех группах доз оставалось выше 65% и 30% через 24 часа и 72 часа после приема дозы, соответственно. Эти результаты согласуются с данными о занятости мишени, полученными для других ковалентных ингибиторов ВТК. Хотя опубликованных данных о занятости мишени для ибрутиниба, акалабрутиниба и занубрутиниба у здоровых добровольцев нет, медиану ВТКО  $\geq 95\%$  наблюдали у пациентов с В-клеточной лимфомой или хроническим лимфоцитарным лейкозом в периферической крови. Полумеханистическая модель ФК/ФД была разработана для описания необратимого ингибирования ВТК соединения формулы (III). Модель ФК/ФД с клиническими данными первых 5 групп SAD использовали для прогнозирования %ВТКО и для помощи в выборе доз для части 2 (т. е. части MAD) этого исследования. Модель ФК/ФД направляла решение об увеличении дозы. Прогнозируемый моделью %ВТКО в когортах MAD на основе данных из когорт SAD соответствовал наблюдаемому %ВТКО MAD, как только данные стали доступны. Пищевые эффекты и эффекты лекарственной формы были идентифицированы как ковариаты, вносящие существенный вклад в наблюдаемую вариабельность ФК соединения формулы (III), когда модель ФК/ФД была дополнительно обновлена, когда были доступны все данные исследования FII.

**[00342]** Однократные дозы от 4 до 400 мг соединения формулы (III) и многократные дозы от 36 до 200 мг соединения формулы (III) QD x 10 дней были безопасными, хорошо переносились и имели благоприятные ФК/ФД свойства для дальнейшего развития. Наблюдаемые данные, моделирование ФК/ВТКО и данные когорты, перорально получавшей капсулы, послужили основанием для выбора 140 мг один раз в день в качестве начальной схемы дозирования для первых стационарных исследований при В-клеточной неходжкинской лимфоме и CLL в качестве монотерапии и в комбинации (NCT04210219 и NCT04657224).

**Таблица 7. Сравнение симулируемых и наблюдаемых данных**

Симулирование (n = 1000) на основе данных о пероральном приеме раствора SAD фазы 1.				Медиана наблюдаемых данных по пероральному введению раствора на день 10		
Доза (мг)	ВТКО через 24 часа, равн. (%) <sup>b</sup>	Макс. ВТКО в равн. (%) <sup>b</sup>	Среднее значение ВТКО (%) <sup>b, c</sup>	ВТКО через 24 часа, равн. (%)	Макс. ВТКО в равн. (%)	Рассчитанное среднее значение ВТКО (%)



12 один раз в день	43,2	51,8	48,0	—	—	—
36, 1 р./сут.	66	79,7	74,1	69,5	78,9	74,2
70, 1 р./сут.	75,6	91,5	84,6	—	—	—
100, 1 р./сут.	78,7	96	88,3	84,1	94,1	89,1
105, 1 р./сут.	79	96,3	88,7	—	—	—
140, 1 р./сут.	80,1	98,3	90,3	—	—	—
200, 1 р./сут.	81,4	99,4	91,49	78,9	98,8	88,8
<sup>a</sup> popPK исследовали с использованием данных когорты 1–5, popPD оценивали с помощью данных когорты 2–5; <sup>b</sup> Значения представляют собой медианные значения для 1000 симуляций; <sup>c</sup> Среднее значение RO в равновесном состоянии (равн.) рассчитывали как AUMC <sub>равн.</sub> /tau						

**Пример 2 - Обнаружение и доклинические свойства соединения формулы (III), мощный и селективный ковалентный ингибитор тирозинкиназы Брутона**

**[00343]** Введение. Тирозинкиназа Брутона (ВТК), член семейства Тес

5 нерецепторных цитоплазматических тирозинкиназ, играет решающую роль в активации В-клеток через рецептор В-клеток (BCR). Тирозинкиназа Брутона также играет решающую роль в активации макрофагов через Feγ-рецепторы, выработке микрочастиц тромбоцитов в воспаленном суставе и активации остеокластов. Белок ВТК экспрессируется в большинстве гемопоэтических клеток, за исключением Т-клеток, плазматических клеток и естественных клеток-киллеров. Киназы, стоящие выше по

10 ходу, семейства Src (BLK, LYN и FYN1,10) и тирозинкиназы SYK активируют ВТК, который, в свою очередь, фосфорилирует и активирует фосфолипазу-Сγ, что приводит к мобилизации кальция и активации NF-κB и митоген-активируемых протеинкиназных путей.

15 **[00344]** Учитывая ключевую роль ВТК в онкогенной передаче сигналов BCR, ингибиторы ВТК широко изучались при В-клеточных гематологических злокачественных новообразованиях. Множественные данные свидетельствуют о том, что передача сигналов через BCR необходима для поддержания жизнеспособности В-клеточных злокачественных новообразований. Например, экспрессия

20 функционального BCR сохраняется на протяжении всего прогрессирования лимфомы. Избирательный нокдаун компонентов BCR с помощью РНК-интерференции приводит к апоптозу во многих клеточных линиях В-клеточной лимфомы. Более того, активация NF-κB посредством передачи сигналов BCR имеет решающее значение для выживания

нескольких В-клеточных опухолей, включая активированный подтип В-клеток диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (ABC-DLBCL). Также было показано, что передача сигналов В-клеточного рецептора является основным путем, активируемым при пролиферации клеток хронического лимфоцитарного лейкоза, и, следовательно, является основной терапевтической мишенью. Наконец, передача сигналов BCR может также привести к усилению окклюзии внутри стромального микроокружения в тканях, а блокирование этого защитного взаимодействия может привести к оттоку опухолевых клеток в кровообращение, где они легче уничтожаются химиотерапевтическими агентами.

**[00345]** Три низкомолекулярных ингибитора ВТК — ибрутиниб, акалабрутиниб и занубрутиниб (Фиг. 12) одобрены для лечения гематологических злокачественных новообразований. Несмотря на успех этих лекарственных средств, лечение гематологических злокачественных новообразований остается сложной задачей, поскольку у значительной части пациентов не достигается полный ответ или наблюдается рецидив. Следовательно, необходимы дополнительные высокоселективные и безопасные ингибиторы ВТК, которые потенциально могут обеспечить трансформационную эффективность с помощью синергетической комбинированной терапии.

**[00346]** Одобренные лекарственные средства, ингибирующие ВТК 1–3, подтверждают, что ковалентное нацеливание на ВТК является жизнеспособной стратегией для достижения высокой селективности киназы и устойчивой занятости мишени. Остаток Cys481 ВТК присутствует в аналогичном положении только у 10 других киназ человека (BMX, TEC, ITK, TXK, EGFR, ERBB2, ERBB4, JAK3, BLK, МКК7), что обеспечивает возможность образования ковалентной связи с небольшой долей киназы. Более того, механизм необратимого ковалентного ингибирования позволяет достичь расширенного фармакодинамического эффекта с временным фармакокинетическим воздействием, когда скорость ресинтеза белка низкая. Скорость ресинтеза ВТК оценивается в 3,6–31,4% в день у пациентов с хроническим лимфоцитарным лейкозом, и сообщается о соответствующем расширенном фармакодинамическом эффекте клинических ингибиторов ВТК.

**[00347]** РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Селективность. Соединение формулы (III) оценивали в трех панелях селективности для оценки возможности нецелевого фармакологического воздействия (таблица 8). В панели разнообразных белков, включая рецепторы, ферменты и ионные каналы, соединение формулы (III) не

связывалось более чем на 50% при 10 мкМ ни с одной из 54 тестируемых мишеней. Нецелевой профиль киназы соединения формулы (III) оценивали на полной панели человека дикого типа с использованием радиометрических анализов активности киназы (KinaseProfiler™ and IC<sub>50</sub>Profiler™; Eurofins Scientific) (таблица 9; Фиг. 23). Соединение формулы (III) ингибировало 4/278 киназ >50% при 1 микромолярной концентрации, что указывает на ВТК и три другие киназы, имеющие аналогичные остатки Cys с потенциалом ковалентного ингибирования (BMX, TEC, BLK). Последующий эксперимент по концентрации-ответу подтвердил BMX и TEC IC<sub>50</sub> < 1 микромоль, однако IC<sub>50</sub> не измеряет компонент скорости потенциального ковалентного взаимодействия с этими гомологичными киназами. Селективность клеточной киназы соединения формулы (III) была установлена в анализах нативного кинома В-клеток Ramos (KiNativ™; ActivX), подтвердила, что ВТК является основной мишенью, при этом обнаружено ингибирование BLK и TEC (таблица 10).

Таблица 8. Ингибирование *in vitro* различных рецепторов при 10 мкМ соединением формулы (III)

Исследование 1			
Целевой уровень	% ингибирования при 10 мкМ	Целевой уровень	% ингибирования при 10 мкМ
Al(ч)	—	Y1 (ч)	44,4
A2A (ч)	—	Y2 (ч)	—
A3 (ч)	—	NT1 (ч)(NTS1)	—
альфа 1	—	delta 2 (ч) (DOP)	—
альфа 2	—	каппа (КОР)	—
бета 1 (ч)	—	мю (ч) (МОР)	—
АТI (ч)	—	ORL1 (ч) (НОР)	14,6
BZD	—		
(центральный)		5-HT1A (ч)	—
B2 (ч)	—	5-HT1B	—
ССКА (ч)	23,7		
(ССК1)		5-HT2A (ч)	—
D1(ч)	—	5-HT3 (ч)	—
D2S (ч)	—	5-HT5A (ч)	—
ETA (ч)	—	5-HT6 (ч)	—
ГАМК	—	5-HT7 (ч)	—
		sst	—
GAL2 (ч)	—	(неселективный)	—
CXCR2 (ч)	—		
(IL-8B)		VIP1 (ч) (VPAC1)	—
CCR1 (ч)	—	Via (ч)	—
H1(ч)	—	Ca <sup>2+</sup> канал	—
H2(h)	—	K <sup>+</sup> V канал	12,2

Исследование 1					
Целевой уровень	% ингибирования при 10 мкМ	Целевой уровень	% ингибирования при 10 мкМ		
MC4 (ч)	—	SK <sup>+</sup> Ca канал	—		
MT1 (ч)	13,4	Na <sup>+</sup> канал (сайт 2)	—		
M1 (ч)	—	CT канал	25,1		
M2 (ч)	—	NE транспортер (ч)	—		
M3 (ч)	—	DA транспортер (ч)	—		
NK2 (ч)	16	5-HT транспортер (ч)	—		
NK3 (ч)	38,9				
Исследование 2					
Целевой уровень	% ингибирования при 10 мкМ	Целевой уровень	% ингибирования при 10 мкМ		
Beta2 (ч)	—	GR(ч)	—		
CB1 (ч)	—	AR(ч)	—		
CB2 (ч)	—	Ca канал	—		
NMDA	—	PDE3A (ч)	—		
mGluR5 (ч)	—	PDE4D2 (ч)	—		
MAO-A	14	Ach (ч)	11		
N нейрональный $\alpha 4\beta 2$ (ч)	—				
Исследование 3					
Анализ	Рецептор	Агонист		Антагонист	
		EC <sub>50</sub> , мкМ	Комментарии	IC <sub>50</sub> , мкМ	Комментарии
ADRB1	Адренергический бета	НО	НО	> 12,5	n = 2
ADRB2	Адренергический бета	НО	НО	> 12,5	n = 2
D2L	Дофаминовый 2L	НО	НО	> 12,5	n = 2
DOP	Опиоидный дельта	НО	НО	> 10	20%
H1	Гистаминовый H1	> 10	n = 2	> 10	n = 2

—, не наблюдали ингибирование НО — не определяли

**Таблица 9. Краткое изложение профиля селективности киназ**

Анализ [тестовая концентрация]	Результат
Eurofins KinaseProfiler™ [1 мкМ] <sup>a</sup>	98% ингибирование ВТК; 92% ингибирование ВМХ; 88% ингибирование ТЕС; 54% ингибирование ВЛК;
Eurofins IC <sub>50</sub> Profiler™ [реакция в виде	ВТК IC <sub>50</sub> — 0,558 мкМ; ВМХ IC <sub>50</sub> — 0,172 мкМ;

10-точечной концентрации] <sup>b</sup>	TEC IC <sub>50</sub> — 0,303 мкМ; BLK IC <sub>50</sub> — 3,128 мкМ;
----------------------------------------	------------------------------------------------------------------------

<sup>b</sup> Прямой радиометрический анализ активности киназы, связывающейся с фильтром. Нет других киназ с IC<sub>50</sub> < 10 мкМ

<sup>a</sup> Прямой радиометрический анализ активности киназы с фильтрацией (278 киназ дикого типа человека). Нет других киназ с ингибированием > 50% при 1 мкМ соединения формулы (III).

**Таблица 10: Краткое описание профилирования селективности киназ ActivX KiNativ™**

Киназа <sup>b</sup>	% ингибирования
ВТК (мечение петли активации)	94,4
ВТК (мечение Lys)	90,3
ТЕС	77,6
BLK (мечение петли активации)	61,9

<sup>a</sup> Нативные клеточные киназы Лизаты клеток Ramos; тестовая концентрация, 1 мкМ.

**[00348]** Всасывание, распределение, метаболизм и выведение *in vitro*.

Соединение формулы (III) оценивали в концентрации 5 мкМ в моделях клеточной проницаемости. В модели Caco-2 соединение формулы (III) демонстрировало проницаемость от умеренной до высокой с признаками эффлюкса (таблица 11). В линии клеток MDCK, сверхэкспрессирующей MDR1 (Pgp), коэффициент эффлюкса составлял > 115, а проницаемость А к В увеличивалась в присутствии ингибитора Pgp элакридара, что указывает на то, что соединение формулы (III) представляет собой субстрат Pgp с высокой проницаемостью. Соединение формулы (III) имеет высокую степень связывания с белками плазмы, при этом процент свободного содержания у человека составляет 3,1%, что соизмеримо с концентрациями свободного соединения, наблюдаемыми у доклинических видов. В исследованиях распределения крови в плазме соединение формулы (III) преимущественно распределяется в крови у крыс и находится преимущественно в плазме у собак и людей.

**[00349]** В гепатоцитах человека соединение формулы (III)

метаболизируется СУР3 А посредством моноокисления и JV-деалкилирования, а также посредством конъюгации GSH с его акриламидной функциональной группой. Он обладает умеренной метаболической стабильностью в гепатоцитах разных видов и медленно метаболизируется в микросомах кишечника человека, обогащенных НАДФН.

**Таблица 11. Проницаемость и потенциал эффлюкса соединения формулы (III) в клеточных линиях Caco-2 и MDCK MDR1**

Линия клеток	$P_{\text{каж}}, 10^{-6} \text{ см/с}$		Соотношение эффлюкса (BA/AB)
	A к B	B к A	
Caco-2			
Соединение формулы (III)	6,69	54,9	8,2
Пропранолол	31,6	30,1	0,95
Атенолол	0,317	0,477	1,5
Талинолол	0,232	8,71	37,5
MDCK-MDR1 (NIH)			
Соединение формулы (III) отдельно	< 0,483	55,4	> 115
соединение формулы (III) с элакридаром	16,7		
Пропранолол <sup>a</sup>	28,6	38,3	1,3
Празозин отдельно <sup>a</sup>	1,8	70,1	38,2
Празозин с элакридаром <sup>a</sup>	17,5		

$P_{\text{каж}}$ , кажущийся коэффициент проницаемости.

<sup>a</sup> Значения представлены как среднее значение  $n = 2$ .

5

**Таблица 12. ADME Свойства соединения формулы (III)**

Анализ	Результат
Проницаемость Caco-2, $P_{\text{app}}, 10^{-6} \text{ см/с}$	6,69 (AB), 54,9 (BA)
Связывание с белком плазмы, % свободной <sup>a</sup>	2,4 (Ms), 3,7 (R), 6,3 (D), 3,2 (Mk), 3,1 (H)
Соотношение кровь:плазма	1,37 (R), 0,75 (D), 0,69 (Mk), 0,67 (H)
Метаболическая стабильность гепатоцитов, коэффициент экстракции	0,52 (R), 0,67 (D), 0,78 (Mk), 0,51 (H)
Микросомальная стабильность кишечника, $CL_{\text{int}}$ мкл/мин/мг	< 3,9 (R), < 3,9 (D), 14,1 (H)

ADME, всасывание, распределение, метаболизм и выведение; Ms, мышь CD-I; R, крыса Спрэг-Дуули; D, собака породы бигль; Mk, яванский макак; H, человек;

<sup>a</sup> Концентрация 2,5 мкМ.

10 <sup>b</sup> Внутривенное введение

**[00350]** Потенциал соединения формулы (III) ингибировать CYP450 человека *in vitro* исследовали до тестовых концентраций 50 мкМ путем инкубации соединения формулы (III) со специфическими субстратами зондов CYP в микросомах печени человека и измерения образования метаболитов зонда. Соединение формулы (III) не проявляло значительного ингибирования CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C19 или 2E1;

15

умеренное ингибирование наблюдали для СУР2С8 ( $IC_{50}$ : 16 мкМ), 2D6 (26 мкМ) и 3А4 (25 мкМ для мидазолама и более сильное ингибирование наблюдали для СУР2С9 (3,0 мкМ для диклофенака и 5,3 мкМ для толбутамида) (таблица 13).

**Таблица 13. Ингибирование соединением формулы (III) основных изоформ СУР в микросомах печени человека**

Изоформа	Субстрат для зонда СУР	$IC_{50}$ соединения формулы (III), мкМ
1А2	Фенацетин	> 50
2А6	Кумарин	> 50
2В6	Бупропион	> 50
2С8	Амодиахин	16
2С9	Толбутамид	5,3
2С9	Диклофенак	3,0
2С19	S-мефенитоин	> 50
2D6	Декстрометорфан	26
2Е1	Хлорзоксазон	> 50
3А4	Тестостерон	40
3А4	Мидазолам	25
3А4	Нифедипин	> 50

$IC_{50}$ , полумаксимальная ингибирующая концентрация.

**[00351]** Доклинический фармакокинетический профиль. Фармакокинетика соединения формулы (III) у доклинических видов характеризовалась клиренсом от низкого (обезьяны) до умеренного (крыса и собака) и умеренным объемом распределения (все виды), что обеспечивало короткий период полувыведения лекарственного средства. продолжительность жизни варьируется от 0,4 ч (крыса) до 4,0 ч (обезьяна) (таблица 14). Оно быстро всасывалось у доклинических видов животных, при этом значение  $t_{max}$  достигалось в течение первых двух часов после перорального введения 20% раствора гидроксипропилбета-циклодекстрина и имело биодоступность при пероральном приеме от умеренной до высокой в диапазоне от 28 до 75%. Примечательно, что соразмерное воздействие лекарственного средства соединения формулы (III) достигалось из кристаллической суспензии по сравнению с раствором, тогда как исходное ведущее соединение не достигало значительной биодоступности при пероральном приеме при дозировании в виде кристаллической суспензии.

**Таблица 14. Фармакокинетические данные крыс, собак и обезьян после перорального и внутривенного введения соединения формулы (III)**

Вид	CL,	$V_{равн}$ , л/кг	IV $T_{1/2}$ , ч	F, %	перорально	Перорально	$T_{max}$ , ч
-----	-----	-------------------	------------------	------	------------	------------	---------------

	мл/мин/кг			я		AUC <sub>беск</sub> , нг/м	
				C <sub>макс</sub> , нг/мл		л*ч	
Крыса	55 ± 2	1,9 ± 0,2	0,4 ± 0,0	28 ± 6 <sup>a</sup> , 41 ± 19 <sup>b</sup>	189 ± 81 <sup>a</sup> , 133 ± 53 <sup>b</sup>	425 ± 96 <sup>a</sup> , 626 ± 290 <sup>b</sup>	0,5 ± 0,0 <sup>a</sup> , 1,7 ± 0, 6 <sup>b</sup>
Собака	11 ± 3	0,8 ± 0,2	1,1 ± 0,1	51 ± 10	890 ± 286	1964 ± 421	0,8 ± 0,3
Обезьяна	3,1 ± 0,3	0,7 ± 0,0	4,0 ± 0,2	75 ± 17	1006 ± 94	10044 ± 2273	1,7 ± 0,6

<sup>a</sup> 5 мг/кг раствора перорально; приготовленный из аморфного материала в 20% растворе гидроксипропил-бетациклодекстрина.

<sup>b</sup> 5 мг/кг суспензии перорально; приготовленный из кристаллического материала в виде суспензии в 0,5% суспензии НРМС.

5 Данные представлены в виде среднего значения ± SD (n = 3 животных).

**[00352]** Взаимодействие с клеточными мишенями *in vitro*. Доза-ответ занятости ВТК оценивали с использованием анализа занятости В-клеток Ramos. Необратимая реакция с Cys491 исключает его из дальнейшей реакции и позволяет избирательно обнаруживать свободную (непрореагировавшую) ВТК с помощью химического зонда, который использует тот же сайт связывания и механизм реакции, что и соединение формулы (III). Зонд несет боковую цепь биотина для маркировки свободного ВТК с дескриптором сродства, позволяющим обнаруживать его с помощью ИФА. Среднее значение ± SD IC<sub>50</sub> составило 0,021 ± 0,007 мкМ (n = 11) (Фиг. 13). Кинетику занятости ВТК в В-клетках человека оценивали с использованием 5 концентраций соединения формулы (III) (3, 10, 30, 100 и 300 нМ). Заселение увеличивалось по величине и скорости с увеличением концентрации, достигая полной занятости в течение 40 минут для 2 самых высоких концентраций (100 и 300 нМ) (Фиг. 14).

**[00353]** Взаимодействие с ВТК *in vivo* — занятость рецептора ВТК и концентрации соединения формулы (III) в плазме увеличивались дозозависимым образом после однократного перорального введения крысе (Фиг. 15). Дозы 2 мг/кг или выше последовательно достигали устойчивой целевой занятости через 8 и 24 часа (> 75% после дозы 2 мг/кг, ≥88% после дозы 3 мг/кг и ≥99% после дозы 10 мг/кг). Целевая занятость сохранялась в течение 24 часов даже после снижения уровней исходного лекарственного средства в плазме, что указывает на постоянную занятость ВТК, что является признаком ковалентного механизма. Учитывая, что от 70% до 80% целевого взаимодействия ВТК в течение 7–8 часов при длительном режиме дозирования связано с



противовоспалительной активностью в моделях эффективности на грызунах, 75% целевое взаимодействие через 7,5 часов было идентифицировано как желаемый уровень целевого взаимодействия.

**[00354]** Активность *in vivo* при артрите, индуцированном коллагеном.

5 Крысиную модель CIA на самках крыс Wistar использовали для определения влияния соединения формулы (III) на хроническое воспаление и получения корреляций ФК-ФД (Фиг. 16). YiSairu™ (рекомбинантный рецептор фактора некроза опухоли человека-а (типа II): слитый белок IgG1 Fc (rhTNFR:Fc); биогенерическая версия Etanercept™) использовали в качестве препарата сравнения. Соединение формулы (III) ослабляло  
10 воспаление задней лапы дозозависимым образом. Доза соединения формулы (III) 2 мг/кг/день или выше обеспечивала эффект на воспаление, эквивалентный лечению препаратом сравнения с анти-TNF $\alpha$ , что соответствует  $C_{\text{макс}}$  46,6 нг/мл и  $AUC_{\text{конечная}}$  324 нг/мл\*ч. Дозы, необходимые для достижения значимой эффективности, коррелировали с целевым порогом занятости ВТК >75% в течение 24 часов на  
15 основании предыдущих исследований целевого взаимодействия.

**[00355]** Активность *in vitro* в клеточных линиях DLBCL: передача сигналов NF $\kappa$ B регулирует секрецию множества цитокинов, включая интерлейкин (IL)-6 и IL-10. Секрецию IL-6 и -10 клетками ABC-DLBCL OC1-LY-10 измеряли с использованием анализа MesoScale. Среднее значение  $\pm$  SEM  $IC_{50}$  соединения формулы (III) в 6 независимых  
20 экспериментах определяли как  $16 \pm 3$  нМ для IL-6 и  $18 \pm 7$  нМ для IL-10. Для определения антипролиферативной активности соединения формулы (III) несколько клеточных линий ABC-DLBCL - OCLLY-3, OC1-LY-10, TMD8 и HBL-1 — обрабатывали в течение 8 дней. В клеточных линиях ABC-DLBCL с мутацией CD79b (OCL LY10, TMD8, HBL-1) соединение формулы (III) проявляло антипролиферативную активность со значениями  $IC_{50}$  ниже  
25 100 нМ (Фиг. 17; таблица 15). Клеточная линия OCLLY-3, которая содержит мутацию CARD 11 ниже по ходу ВТК в сигнальном пути NF- $\kappa$ B, была полностью нечувствительна к соединению формулы (III) вплоть до 2 мкМ. В 2 экспериментах клетки OCLLY-3 были нечувствительны к соединению формулы (III) при всех концентрациях до 10 мкМ. Эти результаты подтверждают первое исследование соединения формулы (III) на людях у  
30 пациентов с лимфомами, обусловленными классическим путем NF- $\kappa$ B.

**Таблица 15. Антипролиферативная активность соединения формулы (III) в клеточных линиях ABC-DLBCL (8 дней)**

Линия клеток	$IC_{50}$ , мкМ (n = 4)
--------------	-------------------------

OCLLY10 (мутант CD79b/Myd88/A20)	0,018
TMD8 (мутант CD79b/Myd88/A20)	0,034
HBL1 (мутант CD79b/Myd88/A20)	0,080
OC1-LY3 (мутант Myd88/CARD11/A20)	> 2000

IC<sub>50</sub>, полумаксимальная ингибирующая концентрация.

**[00356]** Эффективность *in vivo* в моделях лимфомы на ксенотрансплантате

ABC-DLBCL и мышинных моделях PDX. Чтобы оценить влияние соединения формулы (III) на передачу сигналов NFκB *in vivo*, мы проанализировали уровни циркулирующего человеческого IL-10 в сыворотке мышей NSG, которым имплантировали опухоли OCLLY10 DLBCL, обработанные 0, 1, 3, 10, 30 и 100 мг/кг соединения формулы (III) через 2, 4, 8, 12, 16 и 24 часа после введения однократной дозы. Уровни человеческого IL-10 упали до около 50% от уровня контроля несущей среды через 2 часа после введения дозы, а через 4 часа снизились еще больше до уровня ниже 20%, 10% и 5% от уровней контроля несущей среды IL-10 в дозах 10 мг/кг, 30 мг/кг и 100 мг/кг соединения формулы (III) в группах лечения соответственно и оставались на низком уровне до 12 часов. Некоторое восстановление до 23% от уровней контроля несущей среды для доз 30 мг/кг и 100 мг/кг и до 39% для группы, принимавшей дозу 10 мг/кг, наблюдают через 16 часов после введения соединения, тогда как уровни IL-10 нормализуются через 24 часа (Фиг. 18).

**[00357]** Чтобы оценить продолжительность отключения передачи сигнала

и занятости белка ВТК после введения соединения, мы определили количество свободного белка ВТК в опухолевых лизатах OC1-LY10 DLBCL, собранных с использованием анализа занятости ВТК. Занятость ВТК не наблюдали в опухолевых лизатах OC1-LY10 DLBCL животных, которым вводили 1 и 3 мг/кг соединения формулы (III). Однако через 4 часа после введения соединения формулы (III) при дозах 10, 30 и 100 мг/кг, соответственно, наблюдали 54%, 90% и 95% занятость белка ВТК. Уровни занятости белка ВТК оставались высокими: 71%, 94% и 96%, соответственно, через 12 часов и 70%, 91% и 85%, соответственно, через 24 часа. (Фиг. 19). Противоопухолевую эффективность соединения формулы (III) оценивали на мышах, несущих прижившиеся ксенотрансплантаты SC OC1-LY10 человека с мутацией CD79b DLBCL у самок мышей NSG, которым вводили дозу либо один раз (QD), либо дважды (BID) в день. Анализ ингибирования роста опухоли проводили через 14 дней после начала 21-дневного периода лечения (день 45), поскольку это был последний день, когда 2/3 контрольной группы несущей среды оставались в исследовании. Соединение

формулы (III) индуцировало ингибирование роста опухоли в модели OC1- LY10 на всех уровнях дозы. Лечение 10, 30 и 100 мг/кг соединения формулы (III), вводимого один раз в день, ингибировало рост опухоли на 24%, 35% и 51% TGI (30, 45 и 65% ATGI) соответственно по сравнению с контрольными мышами, получавшими несущую среду (p < 0,05). Обработка два раза в день с использованием 5, 15 и 50 мг/кг соединения формулы (III) вызывала несколько более выраженное ингибирование роста опухоли при 26%, 51% и 78% TGI (34, 66 и 102% ATGI) (p < 0,05). Фиг. 20). В модели ксенотрансплантата LY2298 (мутация CD79b/MyD88) монотерапия соединением формулы (III) умеренно ингибирует рост *in vivo* модели LY2298 DLBCL PDX, тогда как венетоклак не показал эффективности в этой модели (Фиг. 21). Комбинированная терапия соединения формулы (III) и венетоклакса показала *in vivo* синергетическую эффективность при ингибировании роста опухоли 76,6% (P < 0,001). Взятые вместе, *in vivo* данные подтверждают первое исследование на людях соединения формулы (III) в комбинации с венетоклаксом у пациентов с В-клеточными лимфомами.

**[00358]** Соединение формулы (III) ингибирует активацию рецептора В-клеток. Для оценки способности соединения формулы (III) ингибировать активацию первичных В-клеток в цельной крови использовали анализы цельной крови крыс. В анализе использовали стимуляцию анти-IgD для инициирования активации В-клеток. Активацию клеток в свежевыделенной крови количественно определяли путем окрашивания на экспрессию клеточной поверхности B220 для идентификации В-клеток и маркера активации клеток CD86. Соединение формулы (III) ингибировало активацию В-клеток в цельной крови крыс с IC<sub>50</sub> 0,0410 ± 0,0117 мкМ (n = 2) и 95% CI от 0,0248 до 0,0572 мкМ (Фиг. 22).

**[00359]** **ВЫВОДЫ.** Таким образом, мы идентифицировали высокоселективный и мощный необратимый ингибитор ВТК, соединение формулы (III). Доклиническая характеристика предсказывает, что низкая доза должна обеспечить инактивацию ВТК на основании эффективности и фармакокинетических свойств. Молекула продемонстрировала высокую благоприятную доклиническую переносимость и профиль ADME. Соединение формулы (III) продемонстрировало сильные эффекты в клеточных анализах и эффективность в *in vivo* моделях аутоиммунитета и лимфомы. Кроме того, данные об эффективности *in vivo* указывают на комбинированную терапию соединения формулы (III) вместе с венетоклаксом, что приводит к синергетической эффективности. Вместе эти данные свидетельствуют о том, что соединение

формулы (III) обладает потенциальной эффективностью как в аутоиммунных, так и в В-клеточных лимфомах, потенциально используя комбинированные подходы.

**[00360]** ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ. Детали эксперимента. Все

растворители и реагенты использовали в том виде, в котором они были приобретены, без  
5 дополнительной очистки. Спектры ядерного магнитного резонанса получены на  
спектрометрах Bruker модели DRX. Химические сдвиги ( $\delta$ ) выражены в частях на  
миллион относительно внутреннего стандарта тетраметилсилана; константы  
спин-спинового взаимодействия (J) указаны в герцах (Гц). При необходимости для  
описания структуры пиков используются следующие сокращения: с (синглет), д  
10 (дуплет), т (триплет), к (квартет), кт (квинтет), м (мультиплет), каж. (кажущийся) и  
ушир. (уширенный). Хроматограммы и спектры методом ВЭЖХ-МС получали с  
использованием одного из следующих способов: (1) ВЭЖХ система Agilent 1200 и  
G6100 на X-Bridge ShieldRP18 (50 \* 2,1 мм, 5 мкМ) и градиентная система 0,05% NH<sub>4</sub>OH  
в H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN, от 100:0 до 5:95 в течение 7,5 мин, затем 100:0 в течение 2,5 мин при  
15 температуре 40 °С; (2) ВЭЖХ система Agilent 1200 и G6100 на Phenomenex Luna-C18 (50  
х 2 мм, 5 мкМ) и градиентная система 0,1% ТФУ в H<sub>2</sub>O/0,05% ТФУ в CH<sub>3</sub>CN, от 100:0 до  
15:85 в течение 7,5 мин, затем 100:0 в течение 2,5 мин при температуре 50 °С; или (3)  
система ВЭЖХ Agilent 1100 и G1367A на X-Bridge C18 (100 \* 3 мм, 3,5 мкМ) и  
градиентная система 20 мм NH<sub>4</sub>OH в H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN 90:10 в течение 2 мин, затем 0:100 в  
20 течение 1 мин при скорости потока 2,4 мл/мин при температуре 45 °С. Все  
протестированные соединения имели чистоту по меньшей мере 95% по данным ВЭЖХ.

**[00361]** Анализ цельной крови крысы — антикрысиные IgD был

приобретен у Bio-Rad AbD Serotec, Ltd. (Оксфорд, Великобритания). Крысиный B220-PE  
и крысиный CD86-FITC были приобретены у eBioscience (Сан-Диего, Калифорния).  
25 Лизирующий буфер был приобретен у BD Biosciences (Сан-Диего, Калифорния). Чтобы  
определить эффективность каждого соединения, ингибирование индуцированной  
IgD-индуцированной активацией В-клеток в цельной крови крысы оценивали с  
помощью проточной цитометрии. Гепаринизированную кровь собирали у крыс Wistar,  
добавляли пенициллин (100 ед/мл) и стрептомицин (100 мкг/мл) и инкубировали в  
30 течение 1 часа при титровании соединения в ДМСО (конечная концентрация 0,3%).  
Затем кровь стимулировали и инкубировали в течение ночи при 37 °С с анти-IgD (10  
мкг/мл). Затем образцы окрашивали флуоресцентными антителами против CD86 и B220  
в течение 30 минут, эритроциты удаляли лизирующим буфером, промывали,  
фиксировали и собирали на FACSCalibur. Каждый образец был гейтирован по прямому и

боковому рассеянию для лимфоцитов и по B220+ для В-клеток. Процент активированных В-клеток определяли как долю клеток B220+CD86+ по отношению к общему количеству клеток B220+.

**[00362]** Процент ингибирования определяли следующим уравнением: %

5 ингибирования —  $(\text{ActV}_{\text{стим}} - \text{ActV}_{\text{соединение}}) \times 100 / (\text{ActV}_{\text{стим}} - \text{ActV}_{\text{нестим}})$ , где  $\text{ActV}_{\text{высокое}}$ ,  $\text{ActV}_{\text{нестим}}$  и  $\text{ActV}_{\text{соединение}}$  относятся к проценту активированных В-клеток в стимулированных (без соединения), нестимулированных (без антител) и в лунках, обработанных соединением, соответственно.  $\text{IC}_{50}$  для каждого соединения затем рассчитывали по проценту ингибирования титрования с использованием подгонки 4-PL.

10 Занятость ВТК - Исследования на животных - Исследования на крысах проводили с использованием самок крыс Wistar (110–140 г для целевого взаимодействия и исследований ФКФД, 144-175 г (возраст 6-8 недель) для исследований эффективности). Эти крысы были поставлены компанией Shanghai SLAC Laboratory Animal Co. Ltd (Шанхай, Китай) и акклиматизировались по меньшей мере в течение 4 дней после

15 прибытия в вивария. Крыс содержали по несколько штук (3–4 крысы на клетку). В комнатах для содержания и исследования поддерживали 12-часовой цикл света/темноты (цикл света/темноты может быть прерван для деятельности, связанной с исследованием), в диапазоне температур  $24 \pm 1$  °C и относительной влажности 30–70%. Крысы имели свободный доступ к пище (облученной, Shanghai SLAC Laboratory Animal

20 Co. Ltd., Китай) и воде (фильтрованной машиной для сверхчистой воды Molanimal из городского водопровода).

**[00363]** Приготовление тестируемого образца. Соединение формулы (III)

готовили в 20% НРβCD, рН доводили до 2,1 с использованием 6 М HCl. YiSaiPu готовили растворением лиофилизированного порошка в физиологическом растворе до

25 рабочей концентрации 1,5 мг/мл.

**[00364]** ФК/ФД модель занятости ВТК. Взаимодействие с мишенью у крыс *in vivo*.

Были проведены два исследования, в которых соединение формулы (III), составленное в 20% НРCD, вводили перорально самкам крыс Wistar. В исследовании 1 соединение формулы (III) оценивали при пероральных дозах 0,3, 1, 3 и 10 мг/кг; В исследовании 2

30 соединение формулы (III) оценивали при пероральных дозах 0,1, 0,3, 1, 2 и 3 мг/кг. ( $n = 4$ /группа для обоих исследований). В обоих экспериментах в назначенные моменты времени после введения дозы (0,5, 4, 8 и 24 часа) животных анестезировали и приблизительно 140 мкл крови получали ретроорбитальным кровотоком в гепаринизированные пробирки. Эти образцы разделяли на две аликвоты, при этом одну

аликвоту использовали для измерения уровней соединения с помощью метода жидкостной хроматографии-масс-спектрофотометрии, а другую аликвоту — для оценки занятости ВТК с помощью ИФА в области мишени.

5 **[00365]** Клеточные лизаты готовили из образцов крови с использованием буфера для лизиса клеток (BD Pharmingen™, BD Biosciences). Свободный белок ВТК в каждом образце помечали добавлением биотинилированного зонда (1 мкл рабочего раствора 25 мкМ на образец, конечная концентрация 250 нМ), который затем захватывается на поверхности микротитровального планшета, покрытого стрептавидином, и обнаруживается с помощью ИФА с использованием антитела, специфичного к ВТК (BD Transduction). Образцы от крыс, которым вводили только несущую среду, использовали для определения уровня общей свободной ВТК в клеточных лизатах и образцы от животных, которым вводили соединение формулы (III), использовали для определения доли общего количества ВТК, занятой посредством ковалентной модификации.

15 **[00366]** Коллаген-индуцированный артрит у крыс. Эмульсию готовили на льду из равных объемов коллагена типа II (СII; Chongex) (2 мг/мл в 100 мм уксусной кислоте (Sinopharm Chemical Reagent Co. Ltd)) и неполный адъювант Фрейнда (IFA) (Sigma-Aldrich) путем высокоскоростной гомогенизации (28 000 об./мин) в течение 3 минут (FLUKO Equipment Shanghai Co. Ltd). В исследовании были использованы 20 восемьдесят две крысы. Перед иммунизацией 6 крыс были случайным образом выбраны в качестве наивной группы. Остальные 76 крыс были анестезированы ингаляционным изофлураном и внутрикожно в основание хвоста им вводили 0,2 мл эмульсии (1 мг/мл СН/IFA) на расстоянии 2–3 см от тела в день 0 и 7. На 10-й день 56 крыс с наиболее развитым артритом на основании измерения объема лап из 76 иммунизированных крыс 25 разделяли на 7 групп (n = 8) со стратифицированной случайной структурой блоков в соответствии со средним объемом задней лапы каждой крысы. Каждой группе со схожим начальным воспалением лапы вводили несущую среду или разные дозы соединения формулы (III) (0,3, 1, 2, 3, 10 мг/кг, перорально, один раз в день, дни 10–17) или YiSaiPu (биоаналог этанерцепта) (15 мг/кг, внутривентриально, через день, дни 30 10-16).

**[00367]** Объем задних лап и массу тела контролировали ежедневно в течение 7 дней подряд (дни 10–16) после начала введения доз тестируемого препарата. Объемы левой и правой лапы у каждой крысы измеряли с помощью плетизмометра (№ по каталогу 7140, Ugo Basile, Италия). Кровь (около 300 мкл) в группах, получавших соединение

формулы (III), собирали в гепаринизированные пробирки с помощью ретро-орбитального кровотечения при анестезии изофлураном на день 17–18. Для групп, обработанных соединением формулы (III), моменты времени сбора составных данных составляли 0, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа после последнего введения соединения формулы (III). После сбора образцы крови центрифугировали (5000 об./мин в течение 10 мин), собирали плазму и определяли концентрации соединения формулы (III) с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрофотометрии.

**[00368]**           Дополнительные данные по доклиническому

фармакокинетическому профилю. Связывание с белками соединения формулы (III) изучали с использованием метода равновесного диализа в плазме человека, яванского макака, гончей собаки, крысы Спрэг-Доули, мыши CD-1 и морской свинки при 0,25, 2,5 и 25 мкМ. В пределах количественного анализа соединение формулы (III) продемонстрировало высокое связывание с белками плазмы у разных видов с несвязанной фракцией в диапазоне от 1,69% до 6,88% (таблица 16). У человека и обезьяны связывание с белками плазмы зависело от концентрации. Связывание с белками плазмы также определяли методом равновесного диализа у самок крыс Wistar, используемого как для модели ФД, так и для эффективности *in vivo*; в концентрации 1 мкМ свободная фракция в плазме составляла 7,54%. Кроме того, связывание с белками исследовали в культуральной среде RPMI, содержащей 10% FBS, используемой для исследований занятости ВТК в В-клетках человека Ramos, чтобы обеспечить входные данные для моделирования ФК/ФД; было установлено, что соединение формулы (III) является свободным на 31,7% при инкубируемой концентрации 1 мкМ. Связывание соединения формулы (III) (1 мкМ) с микросомами печени определяли при концентрации микросомального белка 0,25 и 1,0 мг/мл, чтобы обеспечить входные данные для предсказания фармакокинетики (ФК) человека. Свободная фракция соединения формулы (III) в микросомах печени различных видов колебалась от 75,1% до 87,9% при 0,25 мг/мл и от 58,9% до 86,5% при 1,0 мг/мл (таблица 17). Отношение концентрации соединения формулы (III) в крови к плазме, определенное в свежей крови в концентрации 1 мкМ, составляло 0,67 у человека, 0,69 у обезьяны, 0,75 у собаки, 0,84 у мыши и 1,37 у крысы, что указывает на слегка преимущественное распределение в плазме (за исключением крыс). Метаболическую стабильность соединения формулы (III) *in vitro* исследовали на микросомах печени (1,0 мг/мл; в присутствии 1 мм НАДФН) и гепатоцитов ( $0,5 \times 10^6$  клетки/мл) от нескольких видов. В микросомах печени соединение формулы (III) демонстрировало значение циркуляции от умеренного до

высокого с  $T_{1/2}$  в диапазоне от 4,9 минут у мышей до 22,3 минут у человека (таблица 18). В гепатоцитах циркуляция соединения формулы (III) следовала аналогичной тенденции, при этом  $T_{1/2}$  находилось в диапазоне от 75,3 минут у обезьяны до 278,1 минут у человека.

5           **[00369]**           Чтобы оценить потенциал соединения формулы (III) в качестве временного ингибитора СYP3A, микросомы печени человека предварительно инкубировали в течение 30 минут при 37 °С с соединением формулы (III) в концентрациях до 10 мкМ, а активность СYP3A измеряли с использованием тестостерона в качестве зондового субстрата. Результаты продемонстрировали, что

10           соединение формулы (III) не ингибирует СYP3A4 в зависимости от времени до концентраций 10 мкМ со значениями  $IC_{50}$  9,81 мкМ и >10 мкМ и без предварительной инкубации, соответственно. Потенциал соединения формулы (III) индуцировать СYP на уровне транскрипции оценивали с использованием репортерных клеточных линий люциферазы *Luciferase™ DPX2* (СYP3A4, PXR) и *DRE* (СYP1A2, AhR); рифампицин и

15           омепразол использовали в качестве положительного контроля для индукции СYP3A и СYP1A, соответственно. Активация соединением формулы (III) составляла < 20% значений положительного контроля для PXR (6,6% и 14,1% при изменении на 1 и 10 мкМ, соответственно) или AhR (изменение на 0,1% и 0,3%, соответственно). Аналогичным образом, исследования с использованием высеянных на чашки

20           гепатоцитов человека, инкубированных в течение 48 часов с соединением формулы (III) в концентрации 1 и 10 мкМ, с последующими реакциями с зондами с мидазоламом и фенацетином, не продемонстрировали увеличения СYP3A (изменение -0,8% и 0,8% при 1 и 10 мкМ, соответственно) или активности фермента СYP1A (изменение на 0,2% и 1,0%, соответственно). Потенциальное участие различных изоформ СYP в метаболизме

25           соединения формулы (III) исследовали путем измерения исходного соединения, оставшегося после 1-часовой инкубации с соединением формулы (III) (1 мкМ) с рекомбинантными СYP (rСYP) при 100 пмоль Р450/мл в присутствии 1 мМ НАДФН при 37 °С. Единственным изоферментом, который продуцировал заметную циркуляцию соединения формулы (III) с < 1% исходного вещества, оставшегося после 1-часовой

30           инкубации, был СYP3A4 (Фиг. 24). Для подтверждения того, что СYP3A4 вносит основной вклад в метаболизм соединения формулы (III), проводили исследования химического ингибирования; соединение формулы (III) в концентрации 1 мкМ инкубировали с объединенными микросомами печени человека (0,5 мг/мл) в отсутствие или в присутствии кетоконазола (ингибитор СYP3A4, 1 мкМ). Циркуляцию соединения



формулы (III) полностью (> 97%) ингибировали кетоконазолом, что позволяет предположить, что CYP3A4 вносит основной вклад в его CYP-опосредованный метаболизм (Фиг. 25).

**[00370]** Степень ковалентного связывания соединения формулы (III) с

5 печеночными белками определяли в гепатоцитах человека при 1 и 10 мкМ (таблица 19).  $^{14}\text{C}$  метку вводили у карбонильного углерода акриламидной группы соединения формулы (III). Инкубацию с 1 мкМ проводили с  $0,5 \times 10^6$  клеток/мл в течение 4,5 часов, что соответствует периоду полувыведения соединения формулы (III) в тест-системе; Инкубацию 10 мкМ проводили с  $0,75 \times 10^6$  клеток/мл в течение 3 часов. Троглитазон и пиоглитазон служили положительным и отрицательным контролем, соответственно.

10 **Таблица 16. Связывание с белками соединения формулы (III) в плазме различных**

**ВИДОВ**

Вид	Концентрация, мкМ	% свободной	% извлечения
<b>Человек</b>			
	0,25	1,69	104,8
	2,5	3,12	99,1
	25	4,63	88,9
<b>Обезьяна</b>			
	0,25	< 0,4 <sup>a</sup>	102,9
	2,5	3,21	95,6
	25	5,32	87,6
<b>Собака</b>			
	0,25	6,88	91,8
	2,5	6,33	87,5
	25	6,85	91,9
<b>Крыса</b>			
	0,25	3,73	90,0
	2,5	3,65	94,0
	25	4,05	92,6
<b>Мышь</b>			
	0,25	1,92	101,8
	2,5	2,35	97,9
	25	3,35	99,1
<b>Морская свинка</b>			
	0,25	3,26	88,9
	2,5	3,23	86,1
	25	3,72	81,6

<sup>a</sup> Значение было ниже 1 нМ, нижнего предела

количественного определения в анализе. При 1 нМ

15 рассчитанный % свободной составляет 0,4%.

**Таблица 17. Связывание соединения формулы (III) микросомами печени при 1 мкМ в различных видах**

Вид	% свободной	
	0,25 мг/мл	1,0 мг/мл
Человек	75,8	64,1
Обезьяна	75,1	68,9
Собака	87,9	69,4
Крыса	84,0	86,5
Мышь	НО	82,0

НО — не определяли

5 **Таблица 18. Метаболическая стабильность соединения формулы (III) в микросомах печени и гепатоцитах различных видов**

Вид	Микросомы печени			Гепатоциты		
	T <sub>1/2</sub> , мин	CL <sub>int</sub> , мкл/мин/мг	Коэффициент экстракции	T <sub>1/2</sub> , мин	CL <sub>int</sub> , мкл/мин/10 <sup>6</sup> клеток	Коэффициент экстракции
Человек	22,3	31,1	0,63	278,1	15,4	0,52
Обезьяна	11,4	61,0	0,65	75,3	66,3	0,78
Собака	17,1	40,6	0,65	277,4	19,2	0,46
Крыса	12,9	53,8	0,58	127,1	52,3	0,53
Мышь	4,9	142,3	0,79	Н/И	Н/И	Н/И

CL<sub>int</sub>, внутренний клиренс; Н/И, не исследовали; T<sub>1/2</sub>: период полужизни;

10 **Таблица 19. Ковалентное связывание [<sup>14</sup>C]-соединения формулы (III) с гепатоцитами человека**

Исследуемое соединение	Чистое ковалентное связывание, пмоль-экв/мг белка	Циркуляция соединения, %	Ковалентно связанная фракция (f <sub>cvb</sub> )
1 мкМ исследование			
Соединение формулы (III)	46,8 ± 5,1	49,1	0,07 ± 0,01
Пиоглитазон	20,1 ± 1,8	57,2	0,0285 ± 0,0026
Троглитазон	83,7 ± 6,7	59,4	0,1071 ± 0,0086
10 мкМ исследование			
Соединение формулы (III)	50,0 ± 0,8	70,1	0,00564 ± 0,0001
Пиоглитазон	29,5 ± 2,1	52,9	0,00429 ± 0,00031
Троглитазон	98,6 ± 6,4	55,2	0,01393 ± 0,00090

**Пример 3. Прогнозируемые значения  $C_{\text{макс}}$  и занятости ВТК для соединения формулы (III)**

Таблица 20 демонстрирует  $C_{\text{макс}}$  и AUC, значения приведены как для 140 мг, так и 560 мг, на день 1 и в равновесном состоянии после 5–10 дней непрерывного дозирования. В таблице 21 продемонстрированы значения занятости ВТО %, показаны на день 1 и в равновесном состоянии после 5–10 дней непрерывного дозирования.

**Таблица 20. Значения  $C_{\text{макс}}$  и AUC для соединения формулы (III)**

	$C_{\text{макс., день1}}^a$ (нг/мл)	$C_{\text{макс., равн.}}^a$ (нг/мл)	$AUC_{\text{день1}}^a$ (нг·ч/мл л)	$AUC_{\text{равн.}}^a$ (нг·ч/мл)
Капсула по 140 мг один раз в день натошак	429,75 (186,87, 950,72) [59,992, 2377,2]	435,1 (190,24, 966,35) [66,855, 2395,4]	2157,5 (1002, 4641,3) [312,1, 11517]	2249,7 (1030,7, 4919,4) [312,27, 13015]
Капсула 560 мг один раз в день натошак	1719 (747,47, 3802,9) [239,97, 9509]	1740,4 (760,97, 3865,4) [267,42, 9581,5]	8629,9 (4007,9, 18565) [1248,4, 46068]	8998,9 (4122,7, 19678) [1249,1, 52061]

Симуляции проводили с использованием окончательной популяционной модели ФК (n = 5000), разработанной на основе одного исследования фазы I на здоровых субъектах.

<sup>a</sup> Данные проиллюстрированы в виде медианы ( $5^M$ - $95^M$ ) [мин, макс]

Условные обозначения:  $C_{\text{макс., день1}}$  — макс концентрация на день 1;  $C_{\text{макс., равн.}}$  — макс концентрация в равновесном состоянии;

$AUC_{\text{день1}}$  — площадь под кривой на день 1;  $AUC_{\text{равн.}}$  — площадь под кривой в равновесном состоянии

**Таблица 21. % занятости ВТО для соединения формулы (III)**

	$ВТКО_{\text{макс., день1}}^a$ (%)	$ВТКО_{\text{макс., равн.}}^a$ (%)	$ВТКО_{\text{мин, день1}}^a$ (%)	$ВТКО_{\text{мин, равн.}}^a$ (%)
Капсула по 140 мг один раз в день	90,4 (58,8, 99,2) [30,9, 99,8]	95,9 (83,5, 99,5) [59,4, 99,9]	77,4 (50,9, 86,2) [23,3, 91,3]	80,7 (70,9, 87,8) [50,2, 95,4]
Капсула 560 мг один раз в день	99,8 (98,0, 99,9) [87,1, 100]	99,8 (98,8, 99,9) [90,2, 100]	85,4 (81,4, 92,8) [63,9, 97,3]	86,0 (81,8, 94,4) [75,5, 99,3]

Симуляции проводили с использованием окончательной популяционной модели ФК ( $n = 1000$ ), разработанной на основе одного исследования фазы 1 на здоровых субъектах.

<sup>a</sup> Данные проиллюстрированы в виде медианы ( $5^M$ - $95^M$ ) [мин, макс]

Условные обозначения:  $ВТКО_{\text{макс., день1}}$  — макс  $ВТКО$  в день 1;  $ВТКО_{\text{макс., равн.}}$  — макс

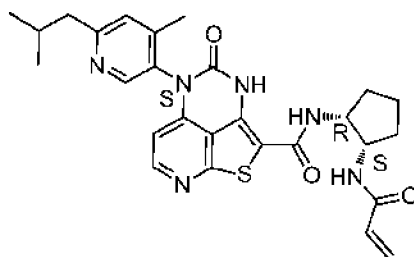
5  $ВТКО$  в равновесном состоянии;

$ВТКО_{\text{мин день1}}$  — мин  $ВТКО$  в день 1;  $ВТКО_{\text{мин, равн.}}$  — мин  $ВТКО$  в равновесном состоянии

### АСПЕКТЫ

Описание изобретения также направлено на следующие аспекты.

Аспект 1. Соединение формулы (III):



(III),

Аспект 2. Соединение формулы (III) по предшествующему аспекту, которое представляет собой его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф или сольват.

Аспект 3. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, полиморф или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

Аспект 4. Способ ингибирования тирозинкиназы Брутона, включающий приведение киназы в контакт с соединением формулы (III).

Аспект 5. Способ лечения злокачественного новообразования у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 6. Способ по аспекту 5, отличающийся тем, что злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из лимфомы, лейкоза, карциномы и саркомы.

Аспект 7. Способ по аспекту 6, отличающийся тем, что лимфома выбрана из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL (включая В-клеточную NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы мантийных клеток (MCL),

фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), лимфомы маргинальной зоны (MZL), Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, малой лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема и лимфомы Беркитта.

5      Аспект 8.      Способ по аспекту 6, отличающийся тем, что лейкоз выбирают из группы, состоящей из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (СМL), волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмоцитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза и множественной миеломы.

10      Аспект 9.      Способ по аспекту 6, отличающийся тем, что злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из рака головного мозга (глиомы), глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака/рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легких, немелкоклеточного рака легких, рака желудка, 15 рака эндометрия, меланомы, рака поджелудочной железы, рака печени, рака почки, плоскоклеточного рака, рака яичников, саркома, остеосаркома, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака яичка, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, медуллобластомы, нейробластомы, рака шейки матки, рака почки, уротелиального рака, рака вульвы, рака пищевода, рака слюнной железы, рака 20 носоглотки, рака щеки, рака ротовой полости, хронической реакции «трансплантат против хозяина» и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта.

Аспект 10.      Способ лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, 25 гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 11.      Способ по аспекту 10, отличающийся тем, что данный способ включает дополнительное введение ингибитора Bcl2.

Аспект 12.      Способ лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или 30 сольвата.

Аспект 13.      Способ лечения фолликулярной лимфомы (FL) у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

- Аспект 14. Способ лечения лимфомы маргинальной зоны (MZL) у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.
- 5 Аспект 15. Способ лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.
- 10 Аспект 16. Способ лечения малой лимфоцитарной лимфомы (SLL) у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.
- 15 Аспект 17. Способ лечения макроглобулинемии Вальденстрема у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.
- 20 Аспект 18. Способ лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.
- Аспект 19. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 140 мг.
- Аспект 20. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 280 мг.
- 25 Аспект 21. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 560 мг.
- Аспект 22. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей от около 59,992 нг/мл до
- 30 около 2377,2 нг/мл.
- Аспект 23. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей от около 239,97 нг/мл до около 9509 нг/мл.

- Аспект 24. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей около 429,75 нг/мл.
- Аспект 25. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей около 1719 нг/мл.
- Аспект 26. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, равн.)}$ , составляющей от около 66,855 нг/мл до около 2395,4 нг/мл.
- Аспект 27. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, равн.)}$ , составляющей от около 267,42 нг/мл до около 9581,5 нг/мл.
- Аспект 28. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, равн.)}$ , составляющей около 435,1 нг/мл.
- Аспект 29. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, равн.)}$ , составляющей около 1740,4 нг/мл.
- Аспект 30. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей от около 312,1 нг.ч/мл до 5 около 11 517 нг.ч/мл.
- Аспект 31. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC(день 1)$ , составляющей от около 1248,4 нг.ч/мл до около 46 068 нг.ч/мл.
- Аспект 32. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество 10 соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC(день 1)$ , составляющей около 2157,5 нг.ч/мл.
- Аспект 33. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC(день 1)$ , составляющей около 8629,9 нг.ч/мл.

Аспект 34. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации AUC(равн.), составляющей от около 312,27 нг.ч/мл до 15 около 13 015 нг.ч/мл.

5 Аспект 35. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации AUC(равн.), составляющей от около 1249,1 до около 52 061 нг.ч/мл.

10 Аспект 36. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации AUC<sub>(равн.)</sub>, составляющей около 2249,7 нг.ч/мл.

Аспект 37. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации AUC(равн.), составляющей около 8998,9 нг.ч/мл.

15 Аспект 38. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 30,9% 25 занятости до около 99,8% занятости.

20 Аспект 39. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 87,1% до около 100% занятости.

25 Аспект 40. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей около 90,4% занятости.

Аспект 41. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей около 95,9% занятости.

30 Аспект 42. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 59,4 до около 99,9% занятости.

Аспект 43. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество,



которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 90,2 до около 100% занятости.

Аспект 44. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей около 99,8% занятости.

Аспект 45. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей около 99,8% занятости.

Аспект 46. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 23,3% до около 91,3% занятости.

Аспект 47. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 63,9% до около 97,3% занятости.

Аспект 48. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей около 77,4% занятости.

Аспект 49. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей около 85,4% занятости.

Аспект 50. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 50,2% до около 95,4% занятости.

Аспект 51. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 75,5% до около 99,3% занятости.

Аспект 52. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей около 80,7% занятости.

Аспект 53. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей около 86,0% занятости.

5 Аспект 54. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят один раз в день.

Аспект 55. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят два раза в день.

Аспект 56. Способ по аспектам 5–18, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят три раза в день.

10 Аспект 57. Способ согласно аспекту 5, отличающемуся тем, что соединение формулы (III) вводят перорально.

Аспект 58. Способ по аспектам 5–18, дополнительно включающий введение 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло[2, 3-b]пиридин-5-илокси)бензамида).

Аспект 59. Способ по аспектам 5–18, дополнительно включающий введение циклофосамида, доксорубина, винкристина, преднизона и ритуксимаба.

20 Аспект 60. Применение соединения формулы (III) в способе ингибирования тирозинкиназы Брутона, включающее приведение киназы в контакт с указанным соединением формулы (III).

Аспект 61. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата в лечении злокачественного новообразования у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 62. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или сольват по аспекту 61, отличающиеся тем, что злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из лимфомы, лейкоза, карциномы и саркомы.

30 Аспект 63. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или сольват по аспекту 62, отличающиеся тем, что лимфома выбрана из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL (включая В-клеточную NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы мантийных клеток (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани,

ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), лимфомы маргинальной зоны (MZL), Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, малой лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема и лимфомы Беркитта.

Аспект 64. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или сольват по аспекту 62, отличающиеся тем, что лейкоз выбирают из группы, состоящей из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (СМL), волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмоцитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза и множественной миеломы.

Аспект 65. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или сольват по аспекту 62, отличающиеся тем, что злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из рака головного мозга (глиомы), глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака/рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легких, немелкоклеточного рака легких, рака желудка, рака эндометрия, меланомы, рака поджелудочной железы, рака печени, рака почки, плоскоклеточного рака, рака яичников, саркома, остеосаркома, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака яичка, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, медуллобластомы, нейробластомы, рака шейки матки, рака почки, уротелиального рака, рака вульвы, рака пищевода, рака слюнной железы, рака носоглотки, рака щеки, рака рта, хронической реакции «трансплантат против хозяина» и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта.

Аспект 66. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата в способе лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 67. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата по аспекту 66, отличающееся тем, что способ включает дополнительное введение ингибитора Bcl2.

Аспект 68. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата в способе лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) у пациента, включающее введение пациенту

терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

5      Аспект 69. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата в способе лечения фолликулярной лимфомы (FL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

10     Аспект 70. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата в способе лечения лимфомы маргинальной зоны (MZL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

15     Аспект 71. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата в способе лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

20     Аспект 72. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата в способе лечения малой лимфоцитарной лимфомы (SLL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

25     Аспект 73. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата в способе лечения макроглобулинемии Вальденстрема у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

30     Аспект 74. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата в способе лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 75. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–74, отличающееся тем, что 25 терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 140 мг.

5 Аспект 76. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–75, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 280 мг.

Аспект 77. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–76, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 560 мг.

10 Аспект 78. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–77, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей от около 59,992 нг/мл до около 2377,2 нг/мл.

15 Аспект 79. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–78, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей от около 239,97 нг/мл до около 9509 нг/мл.

20 Аспект 80. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–79, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей около 429,75 нг/мл.

25 Аспект 81. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–80, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей около 1719 нг/мл.

Аспект 82. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–81, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 66,855 нг/мл до около 2395,4 нг/мл.

30 Аспект 83. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–82, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 267,42 нг/мл до около 9581,5 нг/мл.

Аспект 84. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–83, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей около 435,1 нг/мл.

5 Аспект 85. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–84, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей около 1740,4 нг/мл.

10 Аспект 86. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–85, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей от около 312,1 нг.ч/мл до около 11 517 нг.ч/мл.

15 Аспект 87. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–86, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей от около 1248,4 нг.ч/мл до около 46 068 нг.ч/мл.

20 Аспект 88. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–87, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей около 2157,5 нг.ч/мл.

Аспект 89. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–88, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей около 8629,9 нг.ч/мл.

25 Аспект 90. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–89, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 312,27 нг.ч/мл до около 13 015 нг.ч/мл.

30 Аспект 91. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–90, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 1249,1 нг.ч/мл до около 52 061 нг.ч/мл.

Аспект 92. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–91, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III)

представляет собой количество, которое приводит к концентрации AUC(равн.), составляющей около 2249,7 нг.ч/мл.

Аспект 93. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–92, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации AUC(равн.), составляющей около 8998,9 нг.ч/мл.

Аспект 94. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–93, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 30,9% занятости до около 99,8% занятости.

Аспект 95. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–94, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 87,1% занятости до около 100% занятости.

Аспект 96. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–95, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей около 90,4% занятости.

Аспект 97. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–96, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей около 95,9% занятости.

Аспект 98. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–97, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО(макс/равн.)$ , составляющей от около 59,4 до около 99,9% занятости.

Аспект 99. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–98, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО(макс/равн.)$ , составляющей от около 90,2% до около 100% занятости.

Аспект 100. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–99, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО(макс/равн.)$ , составляющей около 99,8% занятости.

Аспект 101. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–100, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей около 99,8% занятости.

5 Аспект 102. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–101, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 23,3% занятости до около 91,3% занятости.

10 Аспект 103. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–102, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 63,9% занятости до около 97,3% занятости.

15 Аспект 104. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–103, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей около 77,4% занятости.

20 Аспект 105. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–104, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей около 85,4% занятости.

Аспект 106. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–105, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 50,2% занятости до около 95,4% занятости.

25 Аспект 107. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–106, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 75,5% занятости до около 99,3% занятости.

30 Аспект 108. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–107, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей около 80,7% занятости.

Аспект 109. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–108, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III)



представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей около 86,0% занятости.

Аспект 110. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–109, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят один раз в день.

Аспект 111. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–110, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят два раза в день.

Аспект 112. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–111, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят три раза в день.

Аспект 113. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–112, отличающееся тем, что соединение формулы (III) вводят перорально.

Аспект 114. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–113, дополнительно включающее введение

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамида).

Аспект 115. Применение соединения формулы (III) по аспектам 61–114, дополнительно включающее введение циклофосфамида, доксорубина, винкристина, преднизона и ритуксимаба.

Аспект 116. Применение соединения формулы (III) для производства лекарственного средства в способе ингибирования тирозинкиназы Брутона, включающее приведение киназы в контакт с соединением формулы (III).

Аспект 117. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 118. Применение по аспекту 117, отличающееся тем, что злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из лимфомы, лейкоза, карциномы и саркомы.

Аспект 119. Применение по аспекту 118, отличающееся тем, что лимфома выбрана из группы, состоящей из неходжкинской лимфомы (NHL (включая В-клеточную NHL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы мантийных клеток (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой (MALT), лимфомы маргинальной зоны (MZL), Т-клеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина, малой лимфоцитарной лимфомы (SLL), макроглобулинемии Вальденстрема и лимфомы Беркитта.

Аспект 120. Применение по аспекту 118, отличающееся тем, что лейкоз выбирают из группы, состоящей из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), лимфобластного Т-клеточного лейкоза, хронического миелогенного лейкоза (СМL), волосатоклеточного лейкоза, острого лимфобластного Т-клеточного лейкоза, плазмоцитомы, иммунобластного крупноклеточного лейкоза, мегакариобластного лейкоза, острого мегакариоцитарного лейкоза, промиелоцитарного лейкоза, эритролейкоза и множественной миеломы.

Аспект 121. Применение по аспекту 118, отличающийся тем, что злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из рака головного мозга (глиомы), глиобластомы, рака молочной железы, колоректального рака/рака толстой кишки, рака предстательной железы, рака легких, немелкоклеточного рака легких, рака желудка, рака эндометрия, меланомы, рака поджелудочной железы, рака печени, рака почки, плоскоклеточного рака, рака яичников, саркома, остеосаркома, рака щитовидной железы, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака яичка, саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, медуллобластомы, нейробластомы, рака шейки матки, рака почки, уротелиального рака, рака вульвы, рака пищевода, рака слюнной железы, рака носоглотки, рака щеки, рака ротовой полости, хронической реакции «трансплантат против хозяина» и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта.

Аспект 122. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для применения в способе лечения диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 123. Применение по аспекту 122, отличающийся тем, что способ включает дополнительное введение ингибитора Bcl2.

Аспект 124. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для применения в способе лечения мантийноклеточной лимфомы (MCL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 125. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для применения в способе лечения фолликулярной лимфомы (FL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 126. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для применения в способе лечения лимфомы маргинальной зоны (MZL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 127. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для применения в способе лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 128. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для применения в способе лечения малой лимфоцитарной лимфомы (SLL) у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

Аспект 129. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для применения в способе лечения макроглобулинемии Вальденстрема у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества

указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

5      Аспект 130. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для применения в способе лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина» у пациента, включающее введение пациенту терапевтически эффективного количества указанного соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

10     Аспект 131. Применение по аспектам 117–130, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 140 мг.

Аспект 132. Применение по аспектам 117–131, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 280 мг.

Аспект 133. Применение по аспектам 117–132, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 560 мг.

15     Аспект 134. Применение по аспектам 117–133, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей от около 59,992 нг/мл до около 2377,2 нг/мл.

20     Аспект 135. Применение по аспектам 117–134, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей от около 239,97 нг/мл до около 9509 нг/мл.

25     Аспект 136. Применение по аспектам 117–135, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей около 429,75 нг/мл.

Аспект 137. Применение по аспектам 117–136, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, день 1)}$ , составляющей около 1719 нг/мл.

30     Аспект 138. Применение по аспектам 117–137, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс, равн.)}$ , составляющей от около 66,855 нг/мл до около 2395,4 нг/мл.

Аспект 139. Применение по аспектам 117–138, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество,

которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 267,42 нг/мл до около 9581,5 нг/мл.

Аспект 140. Применение по аспектам 117–139, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей около 435,1 нг/мл.

Аспект 141. Применение по аспектам 117–140, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей около 1740,4 нг/мл.

Аспект 142. Применение по аспектам 117–141, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей от около 312,1 нг.ч/мл до около 11 517 нг.ч/мл.

Аспект 143. Применение по аспектам 117–142, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей от около 1248,4 нг.ч/мл до около 46 068 нг.ч/мл.

Аспект 144. Применение по аспектам 117–143, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей около 2157,5 нг.ч/мл.

Аспект 145. Применение по аспектам 117–144, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей около 8629,9 нг.ч/мл.

Аспект 146. Применение по аспектам 117–145, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 312,27 нг.ч/мл до около 13 015 нг.ч/мл.

Аспект 147. Применение по аспектам 117–146, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 1249,1 до около 52 061 нг.ч/мл.

Аспект 148. Применение по аспектам 117–147, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей около 2249,7 нг.ч/мл.

Аспект 149. Применение по аспектам 117–148, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации AUC(равн.), составляющей около 8998,9 нг.ч/мл.

5 Аспект 150. Применение по аспектам 117–149, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 30,9% занятости до около 99,8% занятости.

10 Аспект 151. Применение по аспектам 117–150, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 87,1% занятости до около 100% занятости.

Аспект 152. Применение по аспектам 117–151, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей около 90,4% занятости.

15 Аспект 153. Применение по аспектам 117–152, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей около 95,9% занятости.

20 Аспект 154. Применение по аспектам 117–153, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 59,4 до около 99,9% занятости.

25 Аспект 155. Применение по аспектам 117–154, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 90,2 до около 100% занятости.

Аспект 156. Применение по аспектам 117–155, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей около 99,8% занятости.

30 Аспект 157. Применение по аспектам 117–156, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей около 99,8% занятости.

Аспект 158. Применение по аспектам 117–157, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество,

которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 23,3% до около 91,3% занятости.

Аспект 159. Применение по аспектам 117–158, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 63,9% до около 97,3% занятости.

Аспект 160. Применение по аспектам 117–159, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей около 77,4% занятости.

10 Аспект 161. Применение по аспектам 117–160, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей около 85,4% занятости.

Аспект 162. Применение по аспектам 117–161, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 50,2% до около 95,4% занятости.

Аспект 163. Применение по аспектам 117–162, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 75,5% до около 99,3% занятости.

Аспект 164. Применение по аспектам 117–163, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей около 80,7% занятости.

25 Аспект 165. Применение по аспектам 117–164, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей около 86,0% занятости.

Аспект 166. Применение по аспектам 117–165, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят один раз в день.

30 Аспект 167. Применение по аспектам 117–166, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят два раза в день.

Аспект 168. Применение по аспектам 117–167, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят три раза в день.

Аспект 169. Применение по аспектам 117–168, отличающееся тем, что соединение формулы (III) вводят перорально.

Аспект 170. Применение по аспектам 117–169, дополнительно включающее введение 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамида).

5 Аспект 171. Применение аспектов 117–170, дополнительно включающее введение циклофосфамида, доксорубицина, винкристина, преднизона и ритуксимаба.

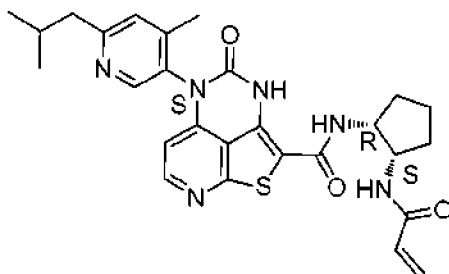
Все аспекты, описанные в настоящем документе для способов лечения, также пригодны для лечения указанного злокачественного новообразования.

10 Все аспекты, описанные в настоящем документе для способов лечения, также пригодны для применения в способе лечения указанного злокачественного новообразования.



ПЕРВОНАЧАЛЬНАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения злокачественного новообразования у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (III):



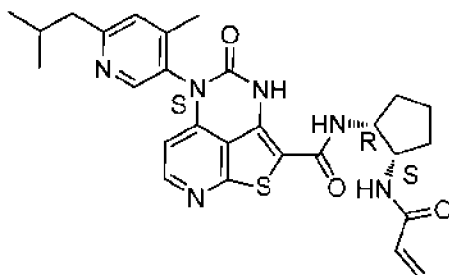
(III),

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), малой лимфоцитарной лимфомы (SLL) и макроглобулинемии Вальденстрема, хронической реакции «трансплантат против хозяина».

3. Способ по п. 2, дополнительно включающий введение 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамида).

4. Способ лечения хронической болезни «трансплантат против хозяина» у индивидуума, нуждающегося в этом, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (III):



(III),

или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата.

5. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 140 мг до около 560 мг.

5 6. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 140 мг.

7. Способ по любому из пп. 1–4, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 280 мг.

10 8. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 560 мг.

9. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей от около 59,992 нг/мл до около 2377,2 нг/мл.

15 10. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей от около 239,97 нг/мл до около 9509 нг/мл.

20 11. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 66,855 нг/мл до около 2395,4 нг/мл.

25 12. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 267,42 нг/мл до около 9581,5 нг/мл.

30 13. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день1)}$ , составляющей от около 312,1 нг.ч/мл до около 11 517 нг.ч/мл.

14. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день1)}$ , составляющей от около 1248,4 нг.ч/мл до около 46 068 нг.ч/мл.

15. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 312,27 нг.ч/мл до около 13 015 нг.ч/мл.
- 5 16. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 1249,1 до около 52 061 нг.ч/мл.
- 10 17. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 30,9% до около 99,8% занятости.
- 15 18. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 87,1% до около 100% занятости.
- 20 19. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 59,4% до около 99,9% занятости.
- 25 20. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 90,2% до около 100% занятости.
- 30 21. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 23,3% до около 91,3% занятости.
22. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 63,9% до около 97,3% занятости.
23. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество,

которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 50,2% до около 95,4% занятости.

24. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество,

5 которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 75,5% до около 99,3% занятости.

25. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят один раз в день.

26. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят два раза в день.

10

27. Способ по любому из пп. 1–4, отличающийся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят три раза в день.

28. Способ по любому одному из пп. 1–4, отличающийся тем, что соединение формулы (III) вводят перорально.

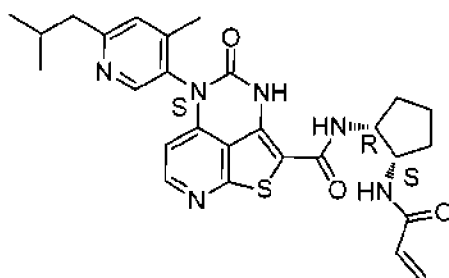
15

29. Способ по любому из пп. 1–4, дополнительно включающий введение 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамида).

30. Способ по любому из пп. 1–4, дополнительно включающий введение циклофосфамида, доксорубина, винкристина, преднизона и ритуксимаба.

20

31. Соединение формулы (III):



(III),

25

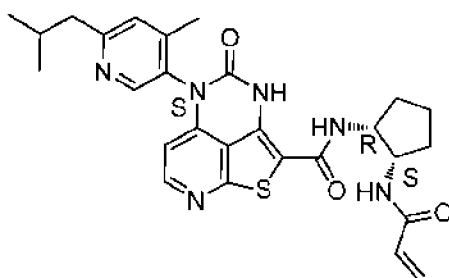
или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или сольват для применения при лечении злокачественного новообразования.

32. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата по п. 31, отличающееся тем, что злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из диффузной крупноклеточной

В-клеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), малой лимфоцитарной лимфомы (SLL) и макроглобулинемии Вальденстрема, хронической реакции «трансплантат против хозяина».

5 33. Применение соединения формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата по п. 32, дополнительно включающее введение 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамида).

10 34. Соединение формулы (III):



(III),

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, полиморф или сольват для применения при лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина».

15 35. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 140 мг до около 560 мг.

36. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 140 мг.

20 37. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 280 мг.

38. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 560 мг.

25 39. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет

собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей от около 59,992 нг/мл до около 2377,2 нг/мл.

40. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей от около 239,97 нг/мл до около 9509 нг/мл.

41. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 66,855 нг/мл до около 2395,4 нг/мл.

42. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 267,42 нг/мл до около 9581,5 нг/мл.

43. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей от около 312,1 нг.ч/мл до около 11 517 нг.ч/мл.

44. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день 1)}$ , составляющей от около 1248,4 нг.ч/мл до около 46 068 нг.ч/мл.

45. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 312,27 нг.ч/мл до около 13 015 нг.ч/мл.

46. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 1249,1 до около 52 061 нг.ч/мл.

47. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 30,9% занятости до около 99,8% занятости.

48. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 87,1% занятости до около 100% занятости.

5 49. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 59,4% занятости до около 99,9% занятости.

10 50. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 90,2% занятости до около 100% занятости.

15 51. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 23,3% занятости до около 91,3% занятости.

20 52. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 63,9% занятости до около 97,3% занятости.

53. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 50,2% занятости до около 95,4% занятости.

25 54. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 75,5% занятости до около 99,3% занятости.

30 55. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят один раз в день.

56. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят два раза в день.

57. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят три раза в день.

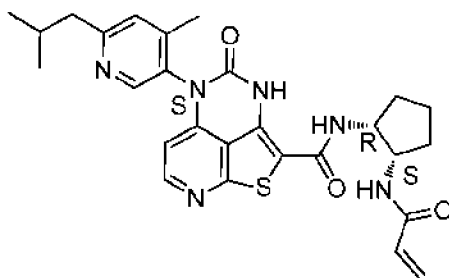
58. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, отличающееся тем, что соединение формулы (III) вводят перорально.

59. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, дополнительно включающее введение

4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамида).

60. Применение соединения формулы (III) по любому из пп. 31–34, дополнительно включающее введение циклофосамида, доксорубина, винкристина, преднизона и ритуксимаба.

61. Применение соединения формулы (III):



(III)

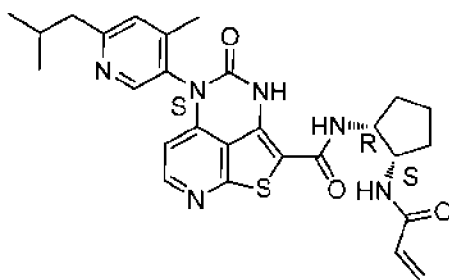
или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для лечения злокачественного новообразования.

62. Применение по п. 61, отличающееся тем, что злокачественное новообразование выбрано из группы, состоящей из диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), мантийноклеточной лимфомы (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), малой лимфоцитарной лимфомы (SLL) и макроглобулинемии Вальденстрема, хронической реакции «трансплантат против хозяина».

63. Применение по п. 62, дополнительно включающее введение 4-(4-{[2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил]метил}пиперазин-1-ил)-N-(3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил)сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамида).



64. Применение соединения формулы (III):



(III),

5 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, полиморфа или сольвата для производства лекарственного средства для лечения хронической реакции «трансплантат против хозяина».

65. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет от около 140 мг до около  
10 560 мг.

66. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 140 мг.

67. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 280 мг.

15 68. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) составляет около 560 мг.

69. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей от около 59,992 нг/мл до  
20 около 2377,2 нг/мл.

70. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,день1)}$ , составляющей от около 239,97 нг/мл до около 9509 нг/мл.

25 71. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн)}$ , составляющей от около 66,855 нг/мл до около 2395,4 нг/мл.

72. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $C_{(макс,равн.)}$ , составляющей от около 267,42 нг/мл до около 9581,5 нг/мл.
- 5 73. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день1)}$ , составляющей от около 312,1 нг.ч/мл до около 11 517 нг.ч/мл.
- 10 74. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(день1)}$ , составляющей от около 1248,4 нг.ч/мл до около 46 068 нг.ч/мл.
- 15 75. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 312,27 нг.ч/мл до около 13 015 нг.ч/мл.
- 20 76. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $AUC_{(равн.)}$ , составляющей от около 1249,1 до около 52 061 нг.ч/мл.
77. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 30,9% занятости до около 99,8% занятости.
- 25 78. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/день1)}$ , составляющей от около 87,1% занятости до около 100% занятости.
- 30 79. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 59,4% занятости до около 99,9% занятости.
80. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество,

которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(макс/равн.)}$ , составляющей от около 90,2% занятости до около 100% занятости.

81. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 23,3% занятости до около 91,3% занятости.

82. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/день1)}$ , составляющей от около 63,9% занятости до около 97,3% занятости.

83. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 50,2% занятости до около 95,4% занятости.

84. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) представляет собой количество, которое приводит к концентрации  $ВТКО_{(мин/равн.)}$ , составляющей от около 75,5% занятости до около 99,3% занятости.

85. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят один раз в день.

86. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят два раза в день.

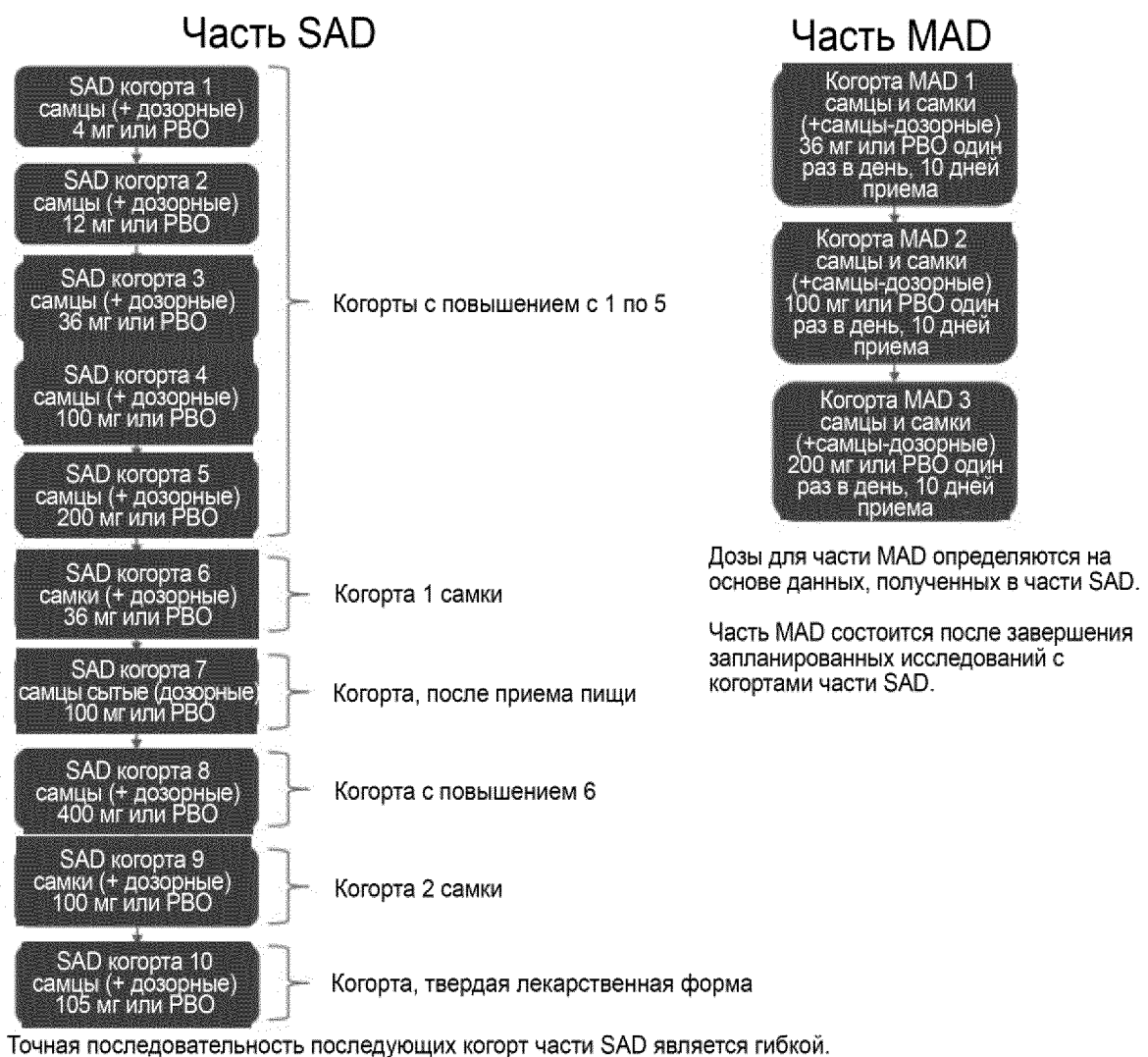
87. Применение по любому из пп. 61–64, отличающееся тем, что терапевтически эффективное количество соединения формулы (III) вводят три раза в день.

88. Применение по любому одному из пп. 61–64, отличающееся тем, что соединение формулы (III) вводят перорально.

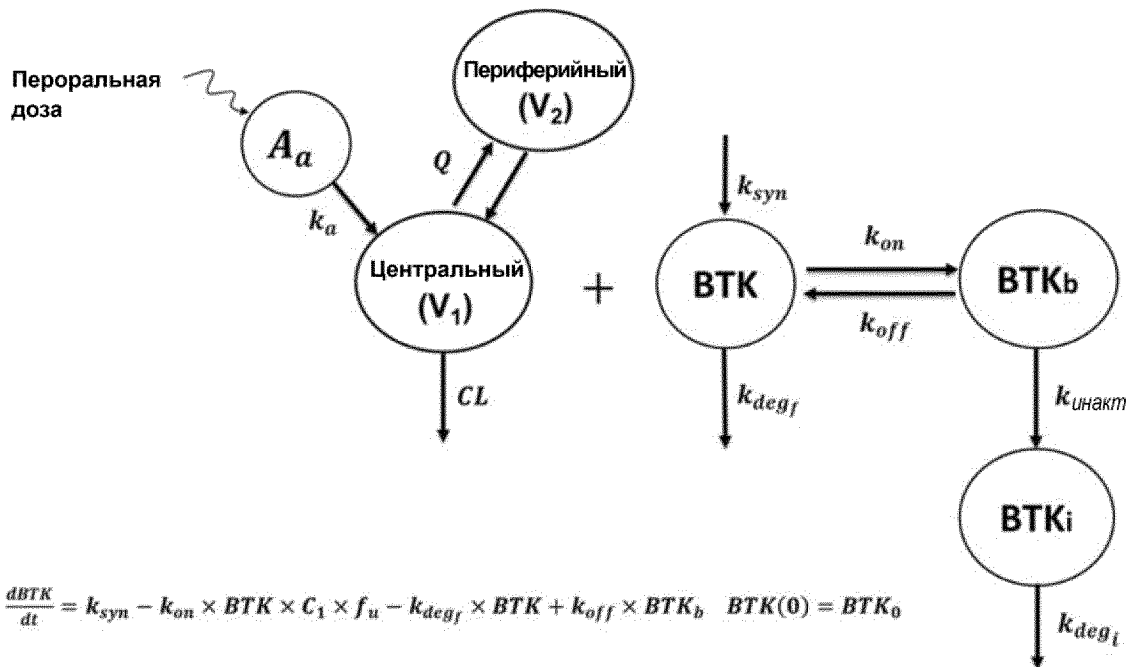
89. Применение по любому из пп. 61–64, дополнительно включающее введение 4-(4-{2-(4-хлорфенил)-4,4-диметилциклогекс-1-ен-1-ил}метил}пиперазин-1-ил)-N-({3-нитро-4-[(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)амино]фенил}сульфонил)-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илокси)бензамида).

90. Применение по любому из пп. 61–64, дополнительно включающее введение циклофосфамида, доксорубина, винкристина, преднизона и ритуксимаба.

ФИГ. 1

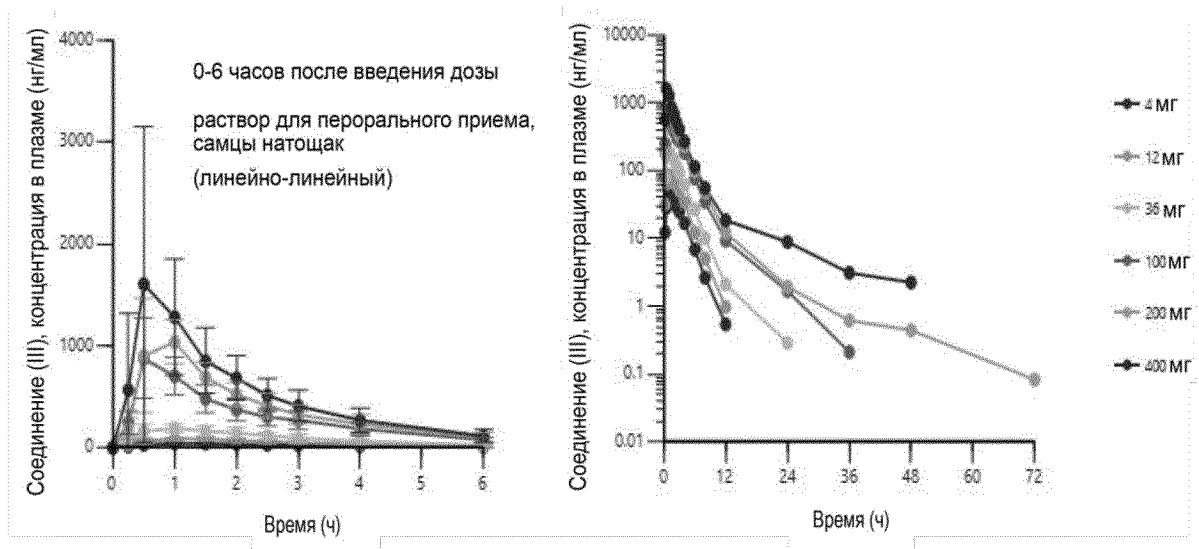


ФИГ. 2

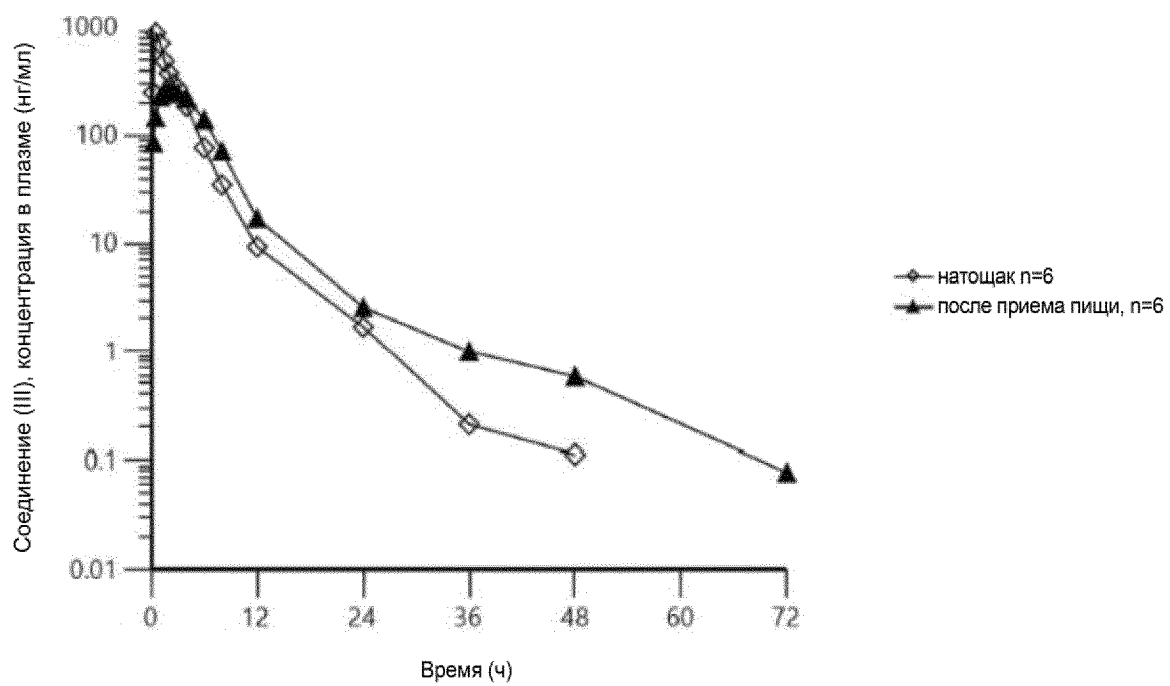


$$\% \text{ занятости} = 100 \times \frac{\text{Исходная свободная ВТК (ВТКb) + Свободная ВТК (ВТКи)}}{\text{ВТК + ВТКb + ВТКи}}$$

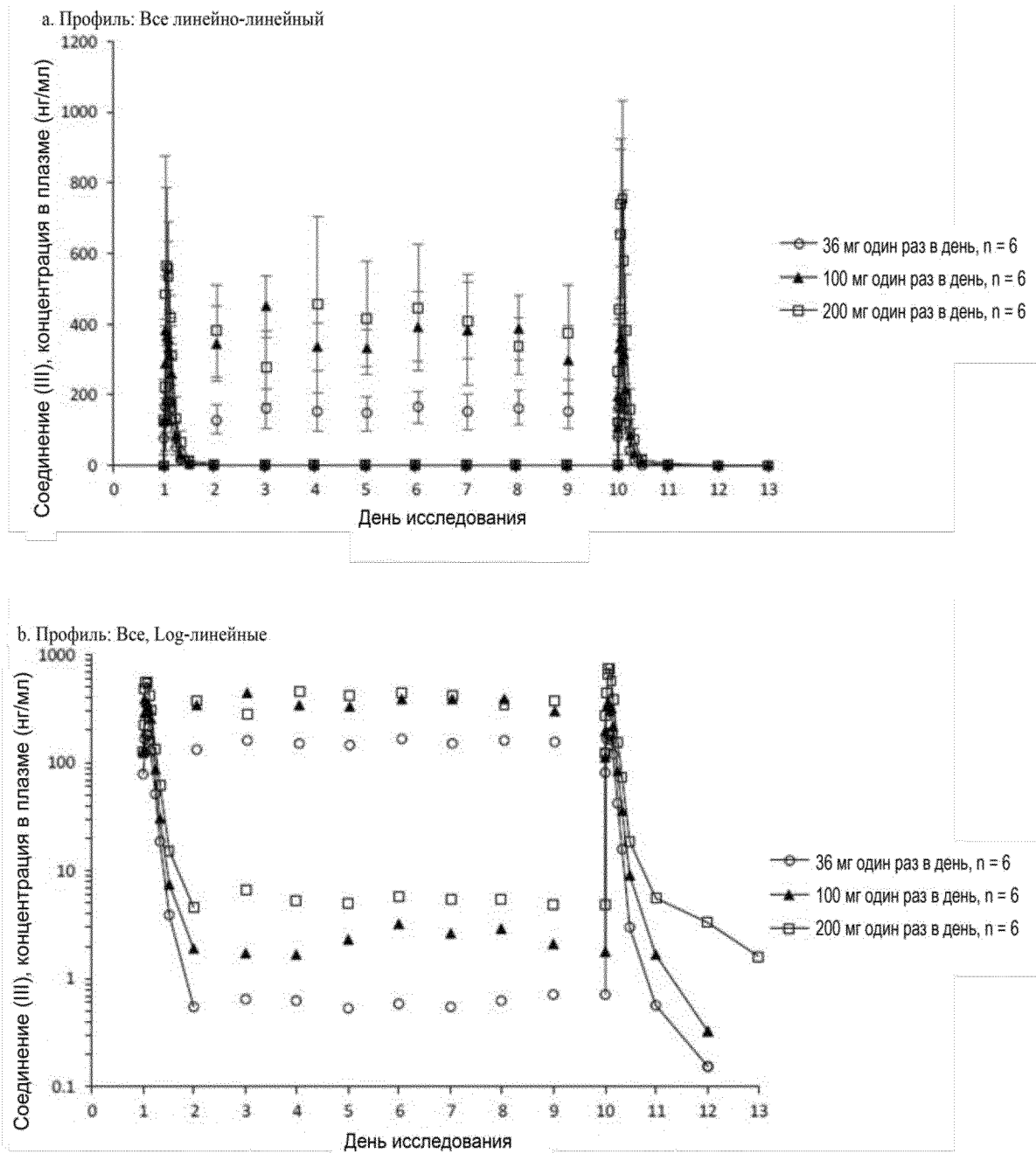
ФИГ. 3



ФИГ. 4

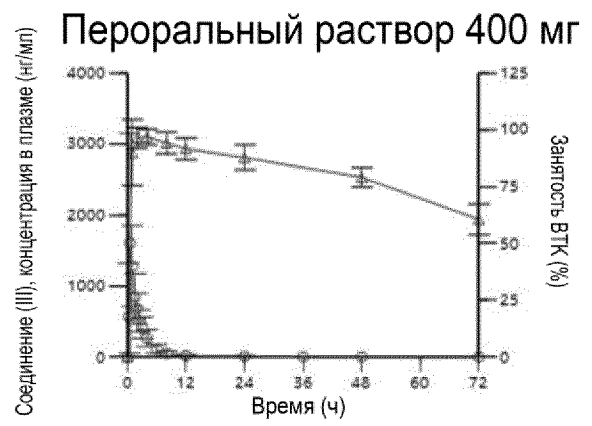
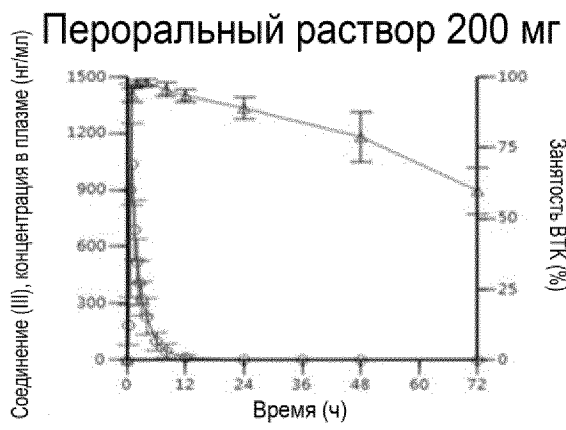


ФИГ. 5

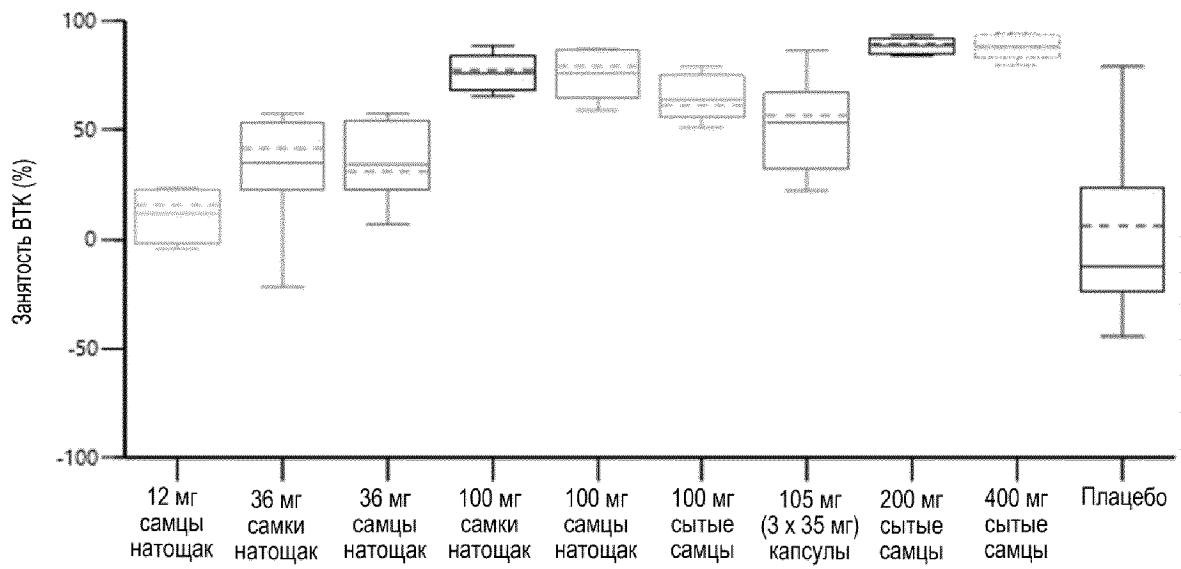




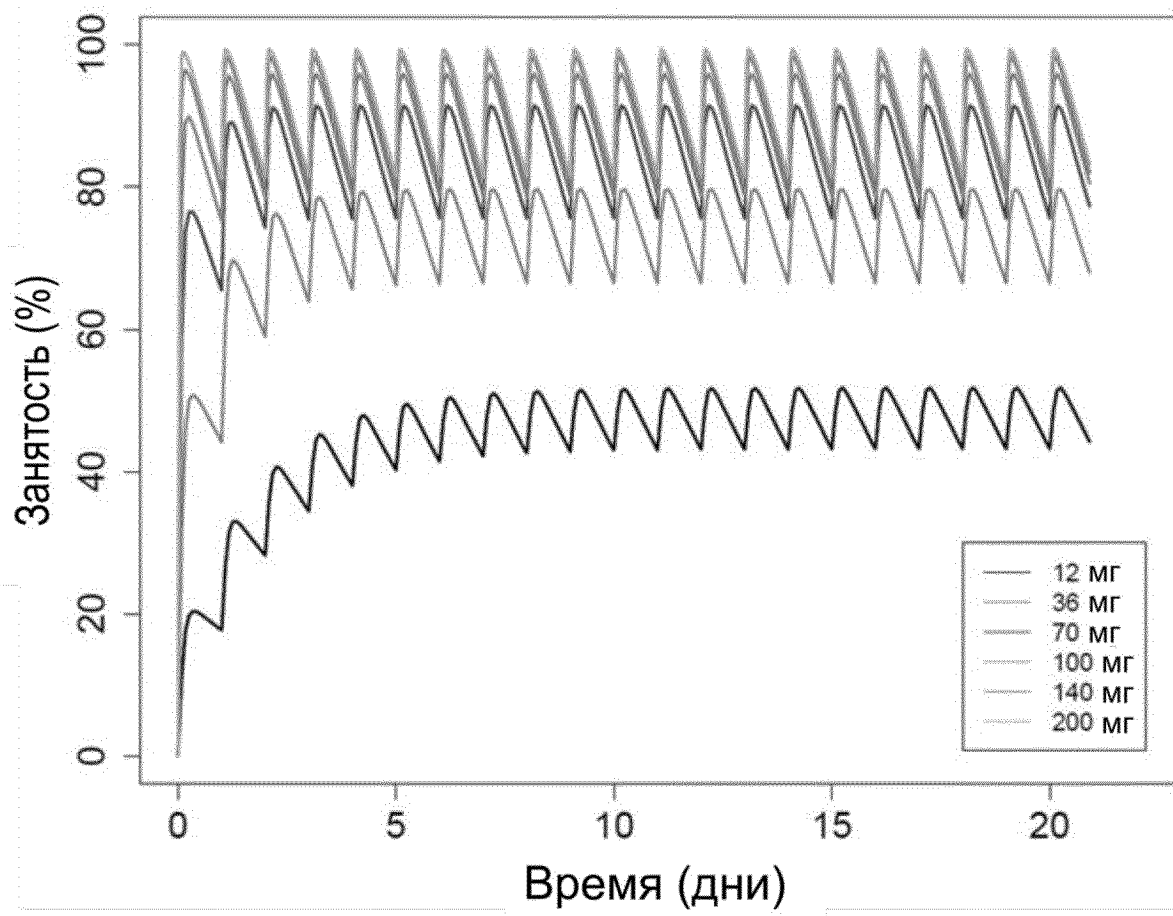
ФИГ. 6



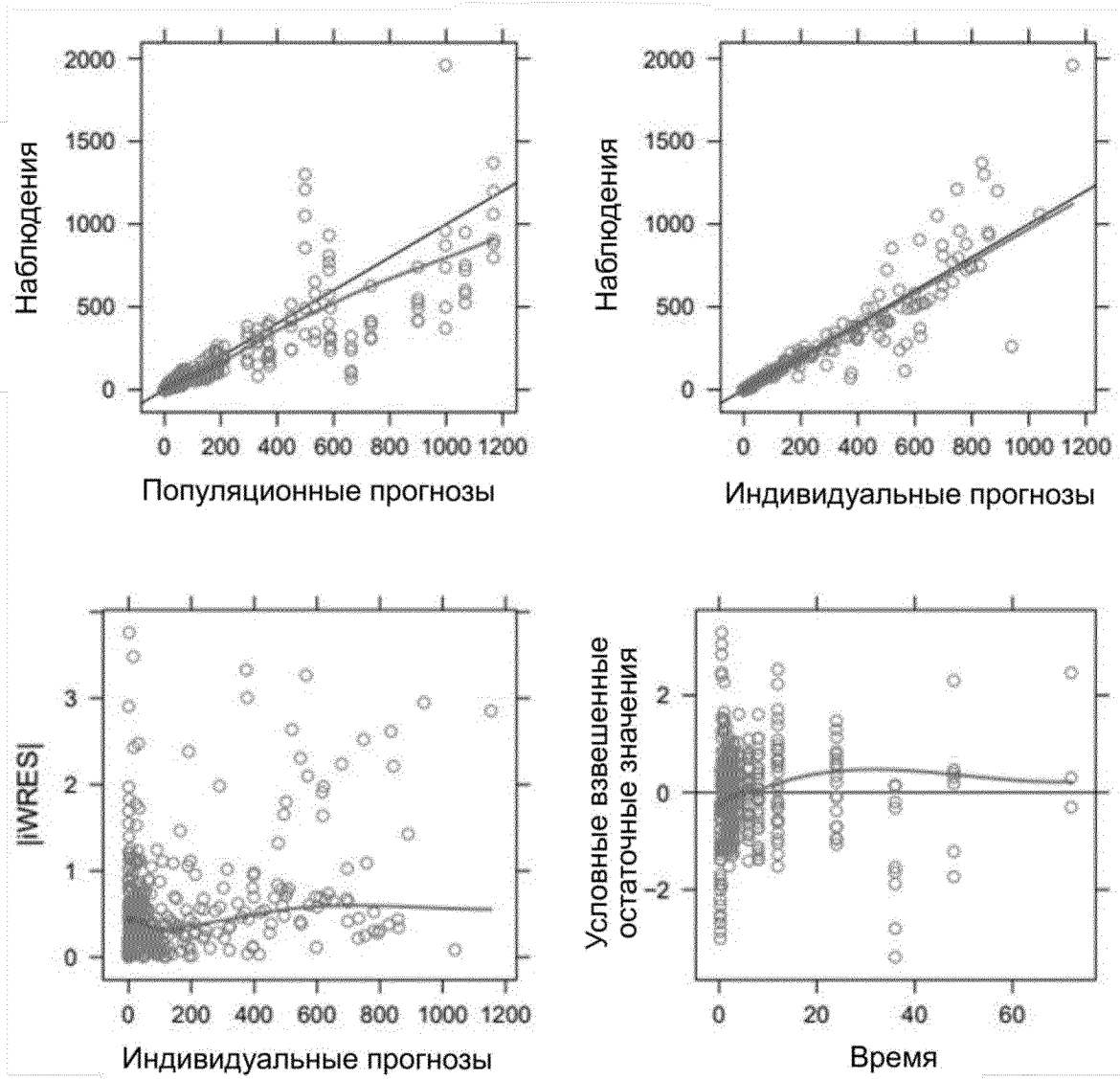
ФИГ. 7



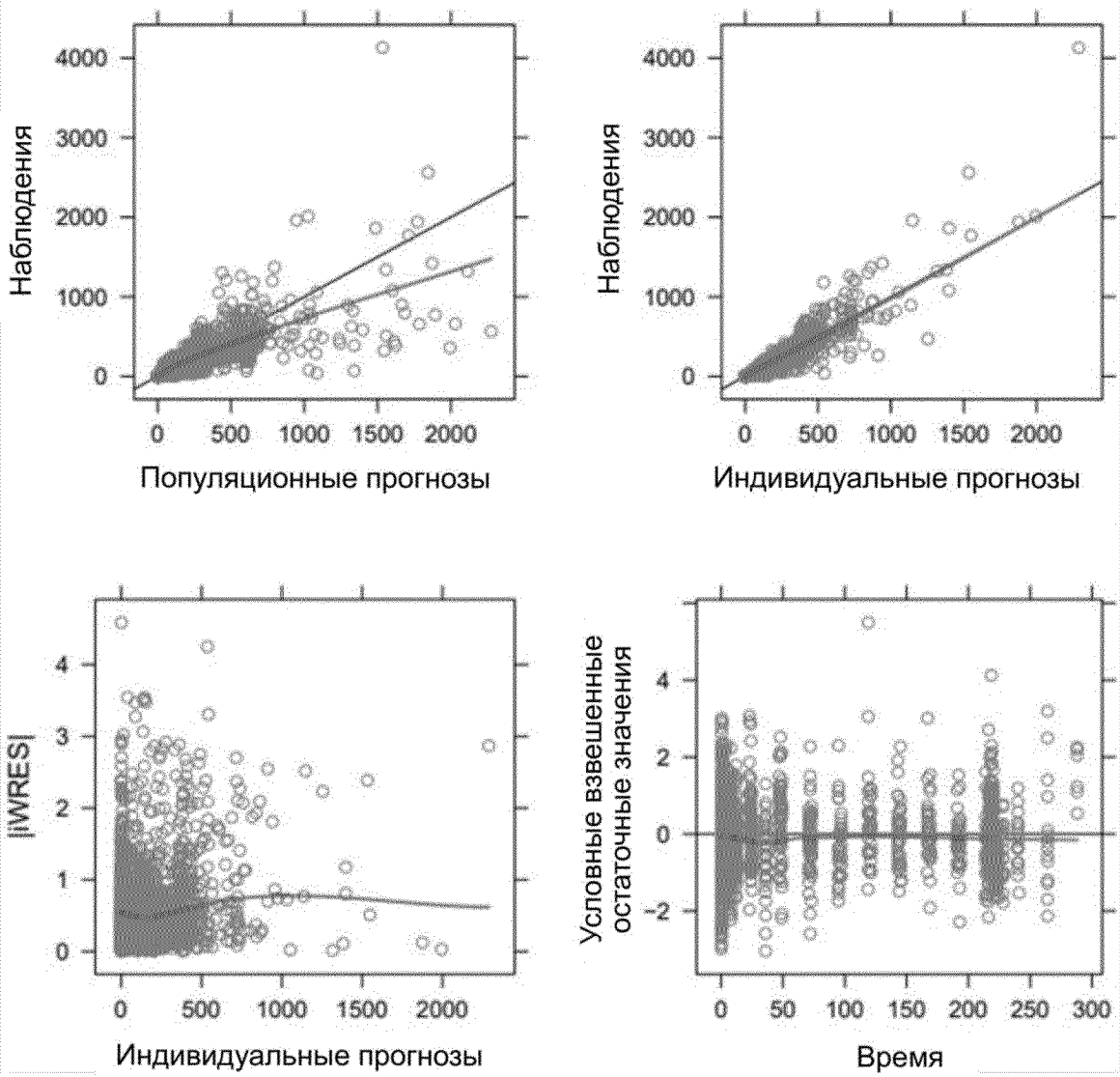
ФИГ. 8



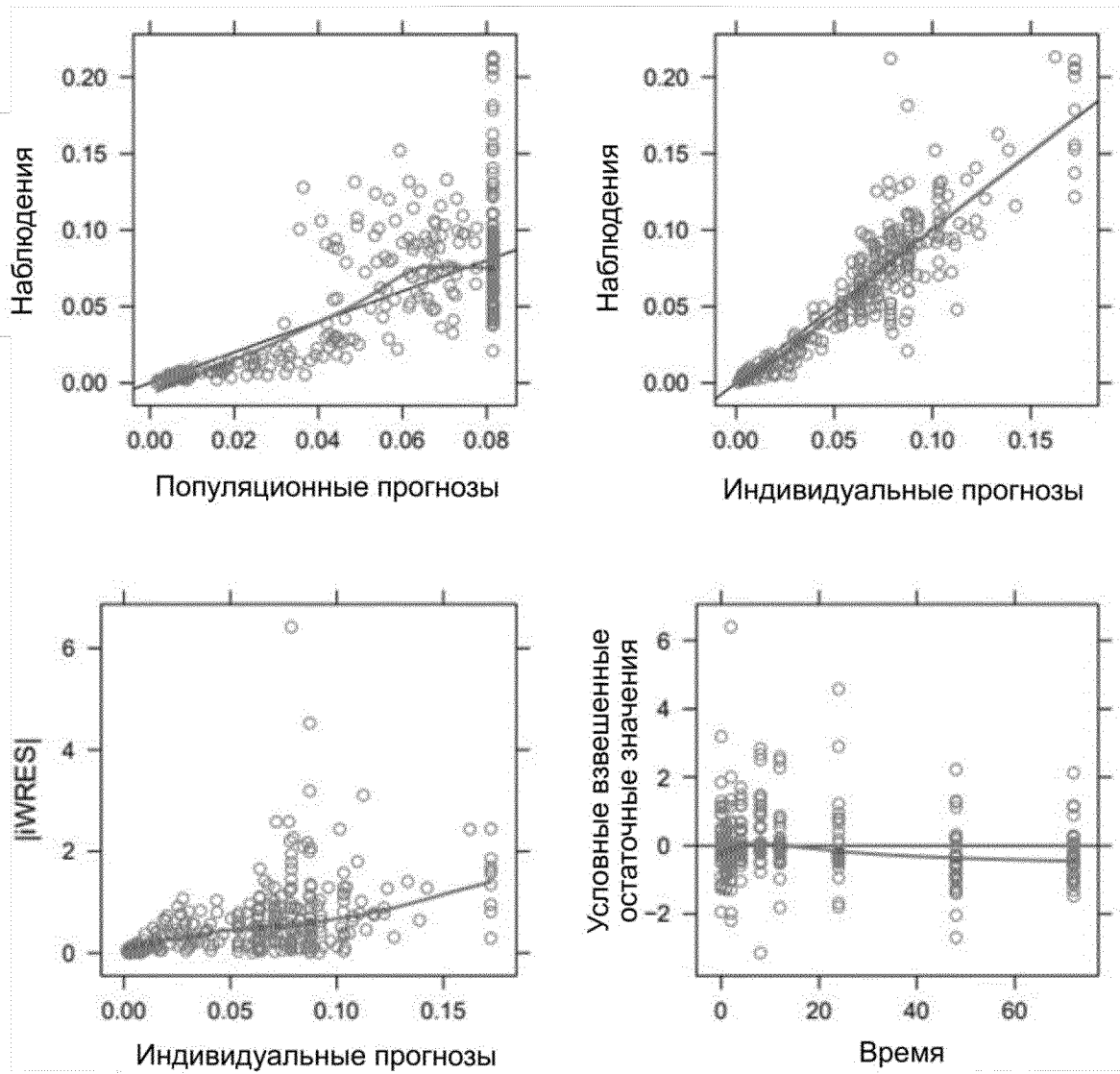
ФИГ. 9А



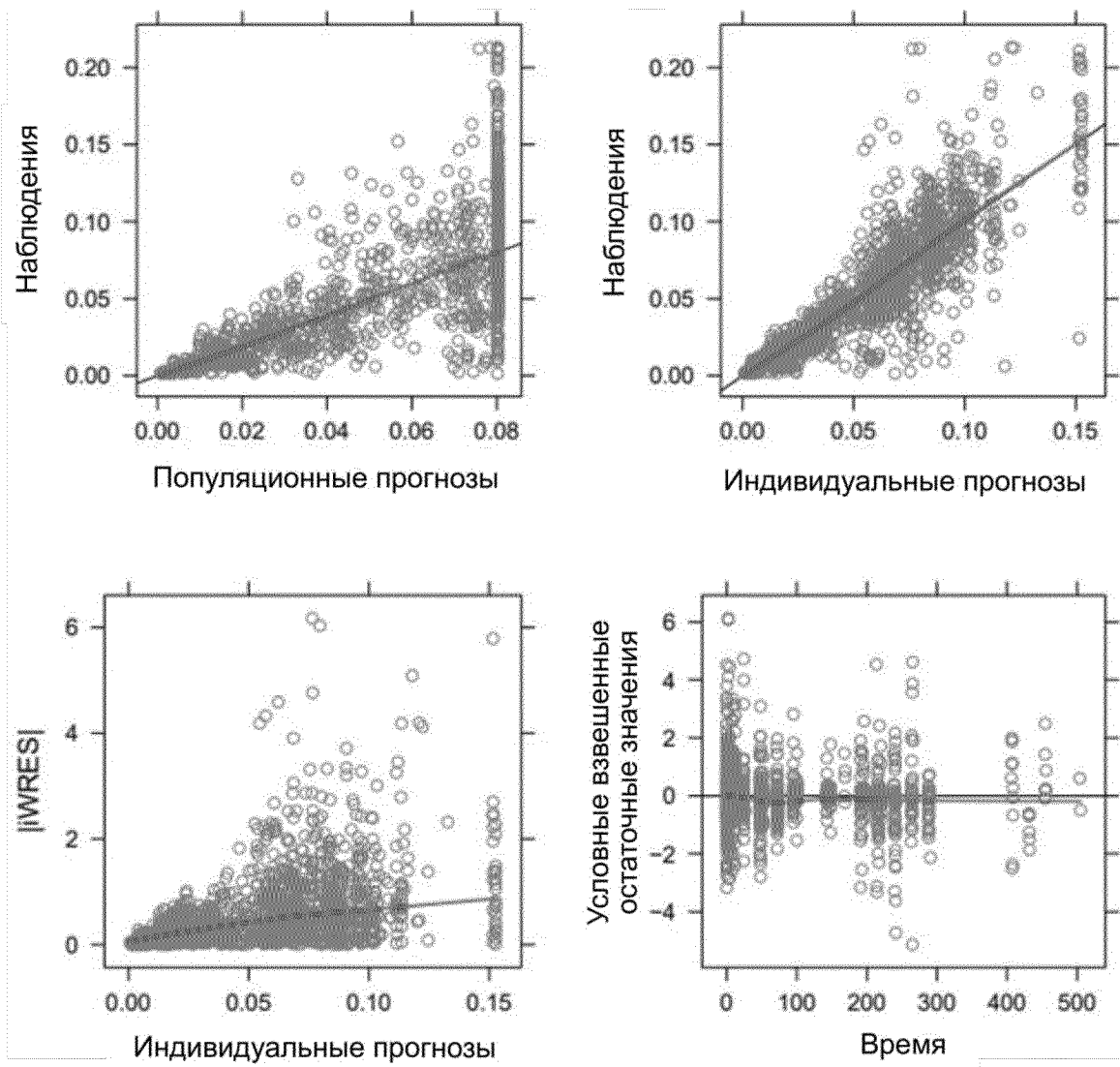
ФИГ. 9Б



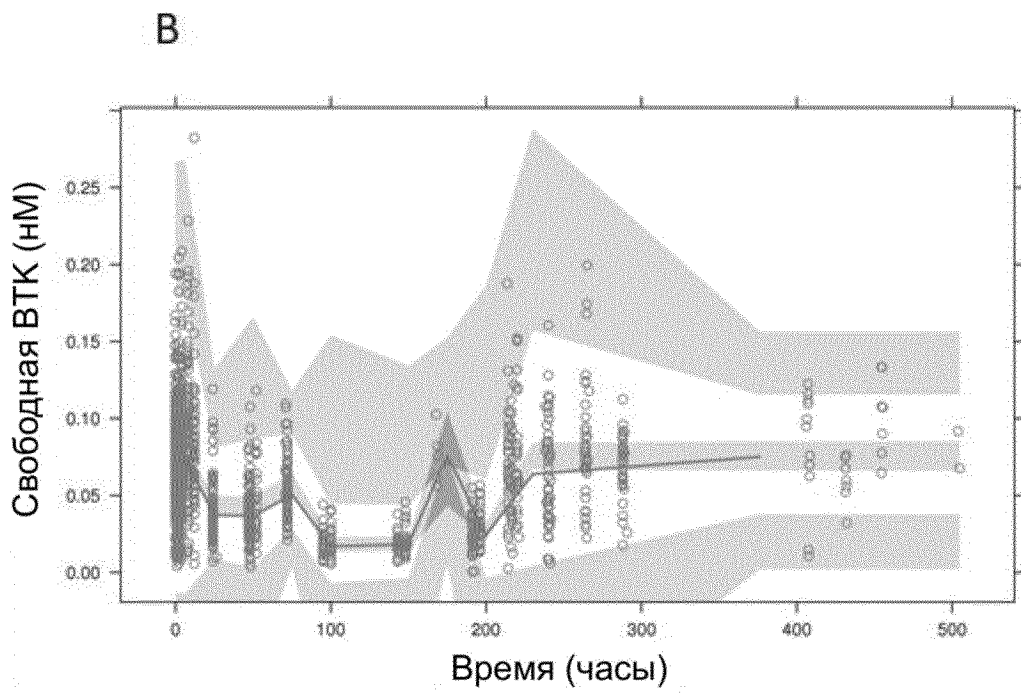
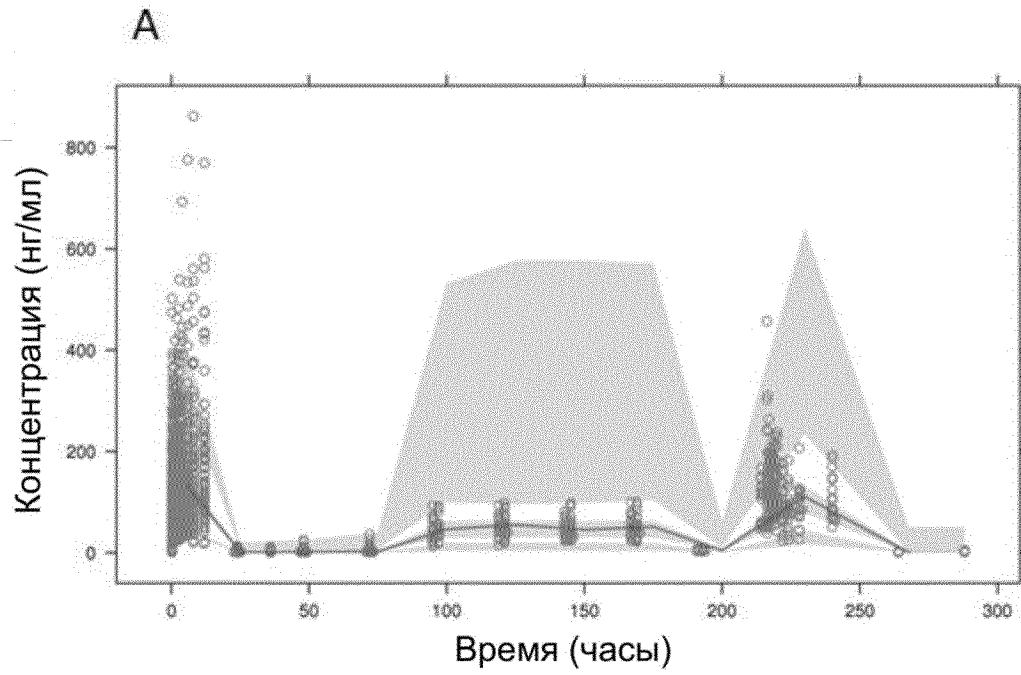
ФИГ. 10А



ФИГ. 10Б

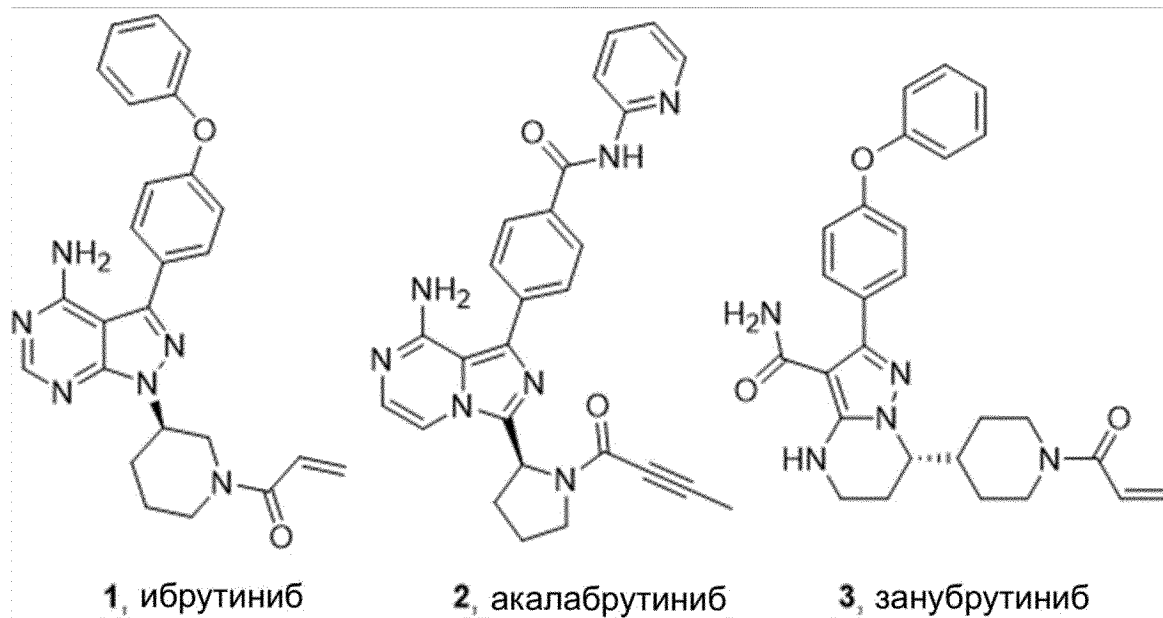


ФИГ. 11

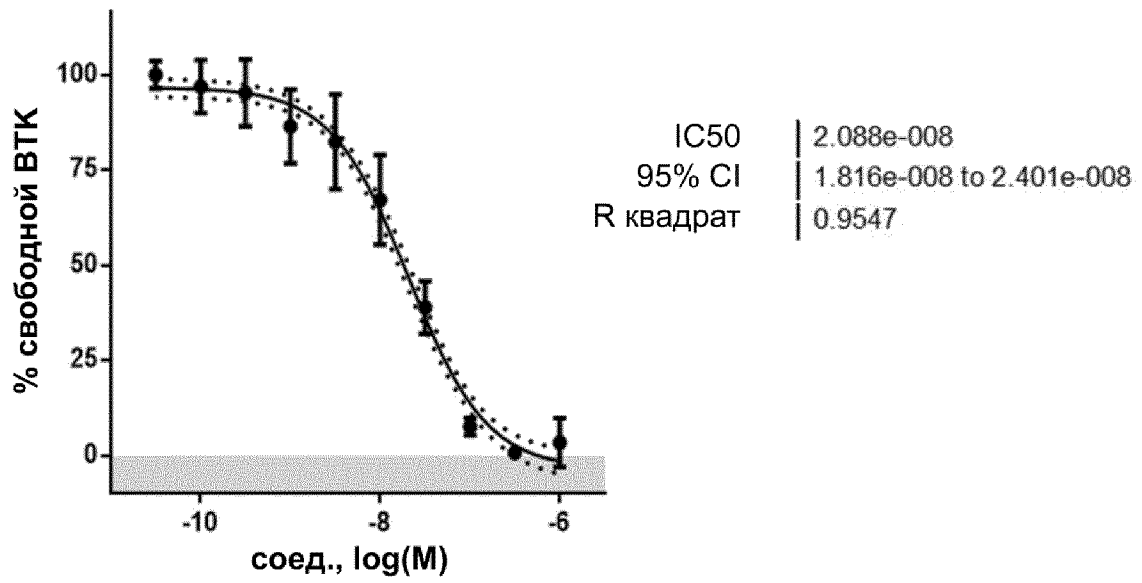




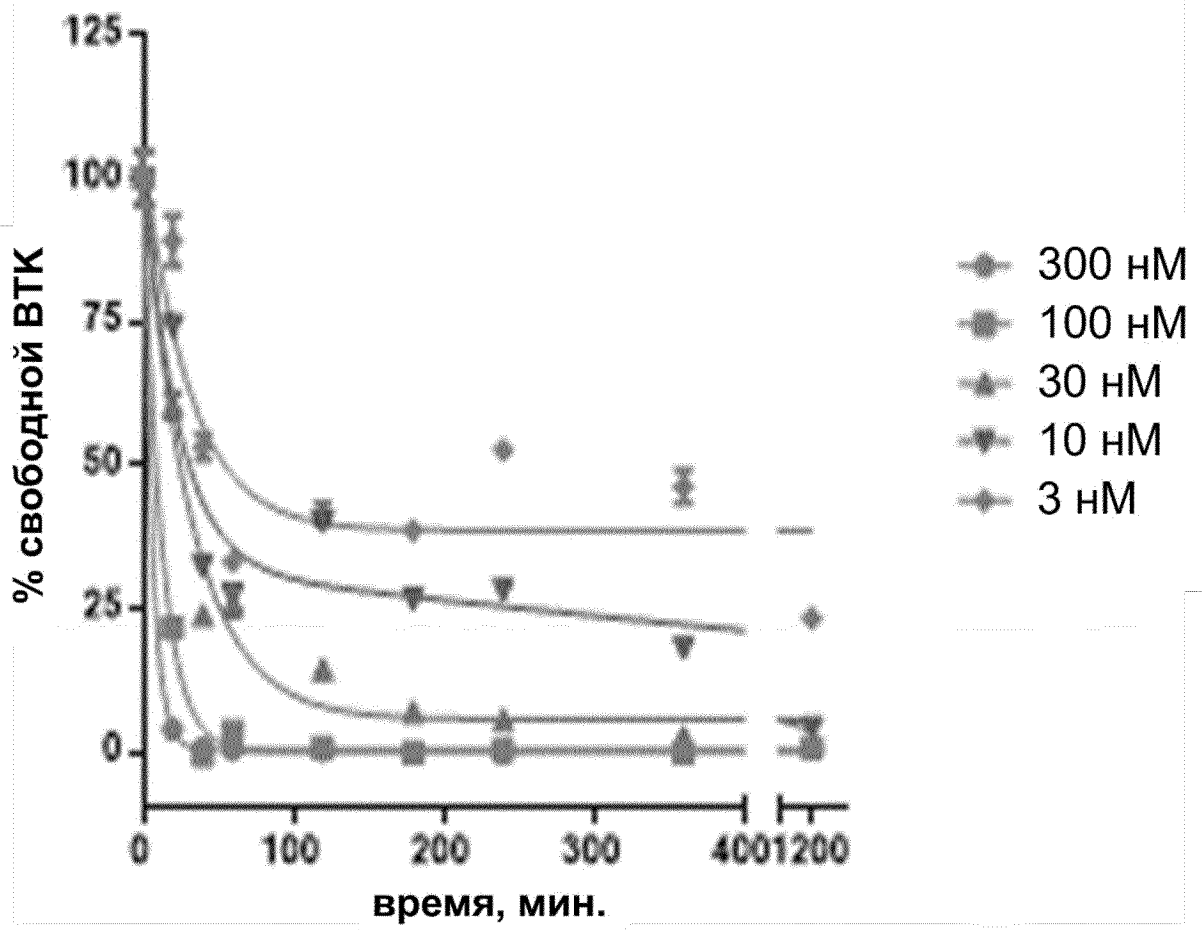
ФИГ. 12



ФИГ. 13

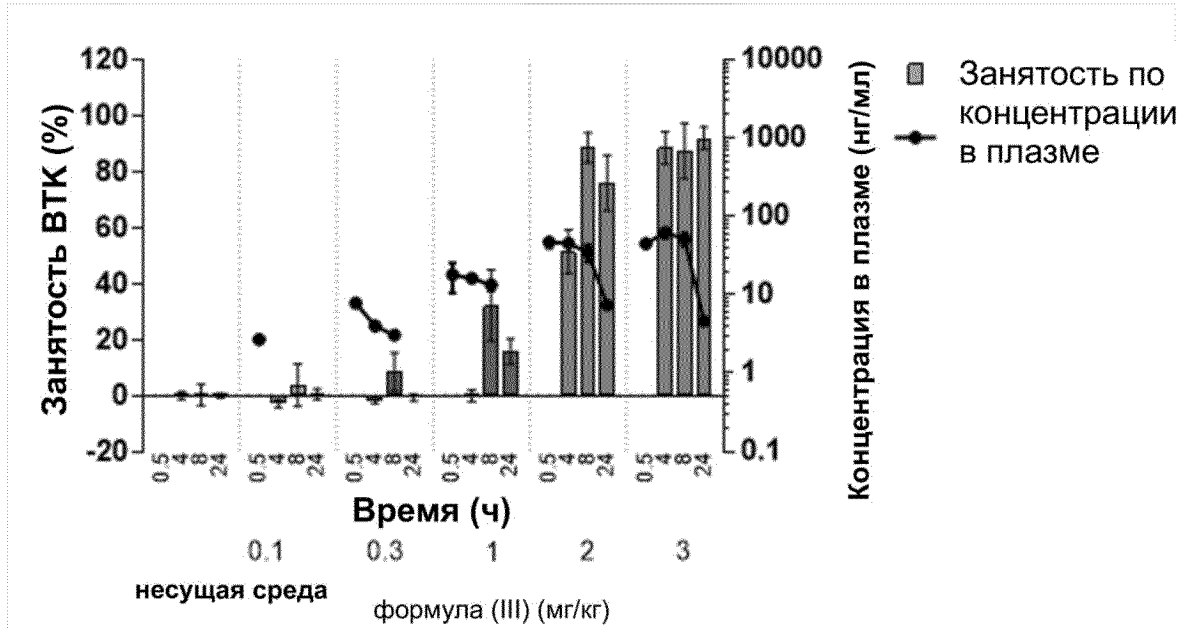


ФИГ. 14

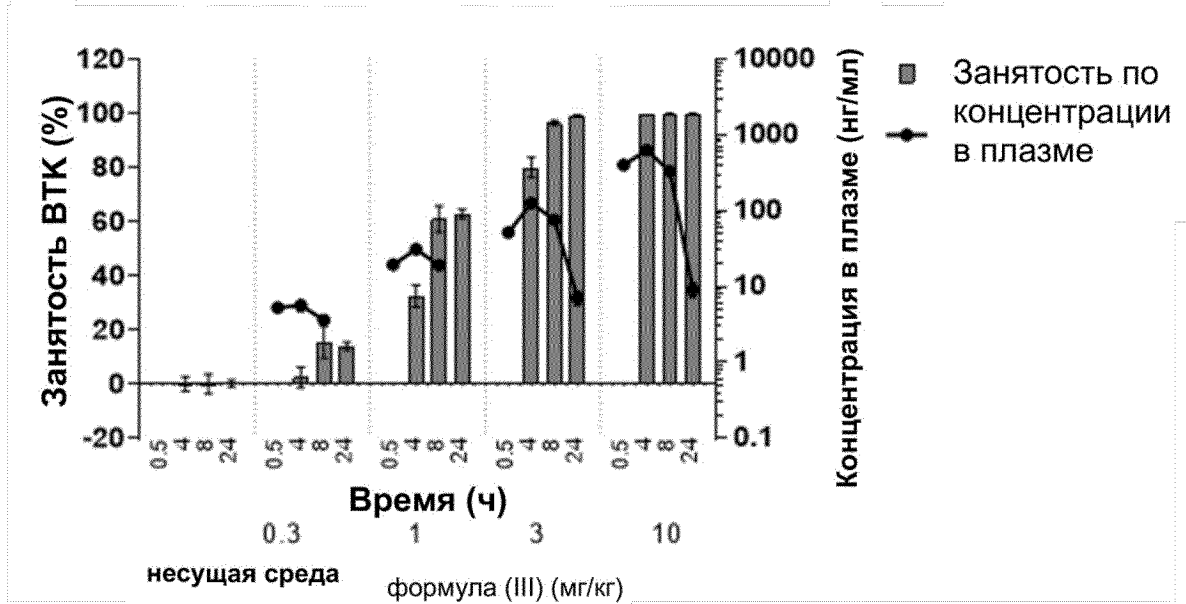


ФИГ. 15

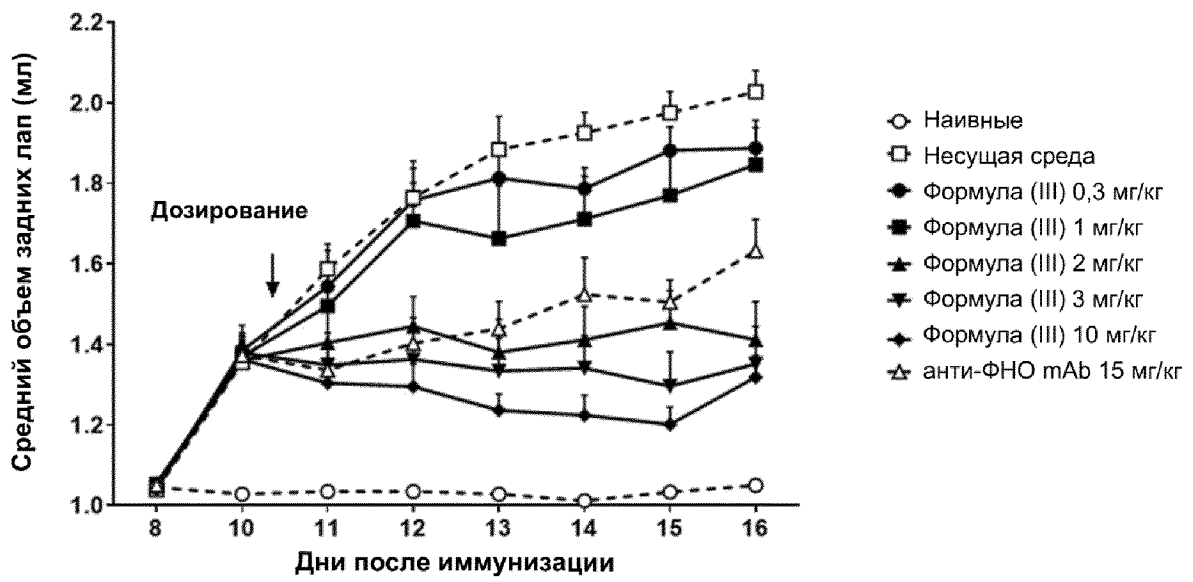
А



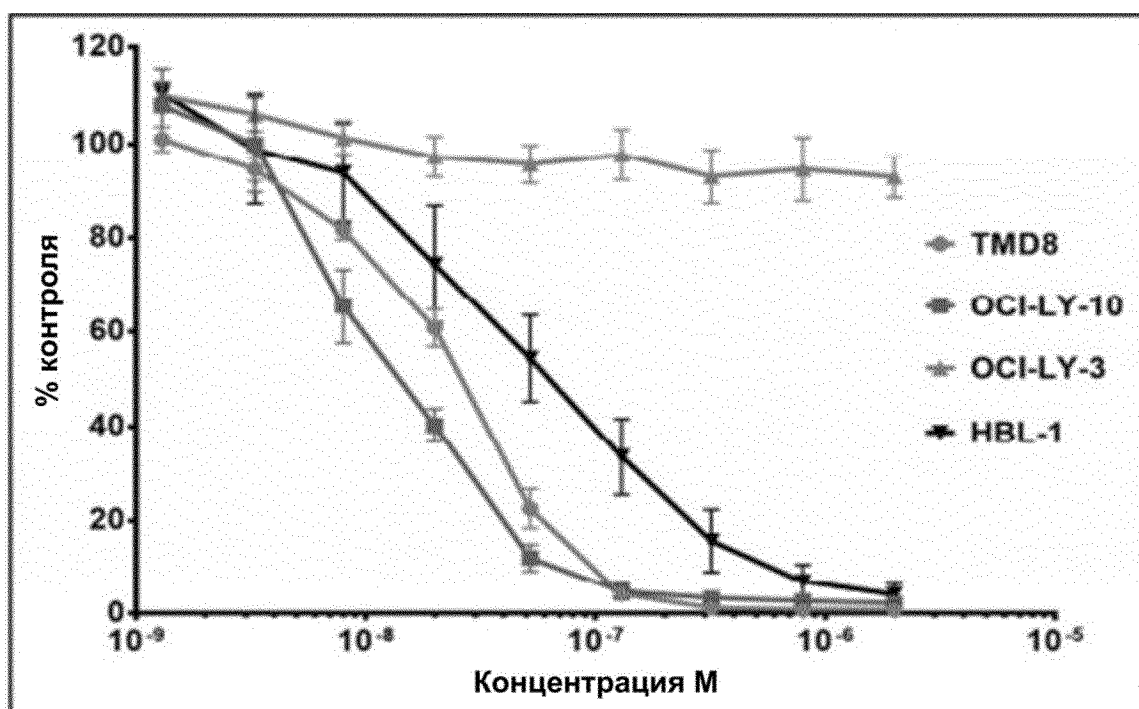
В



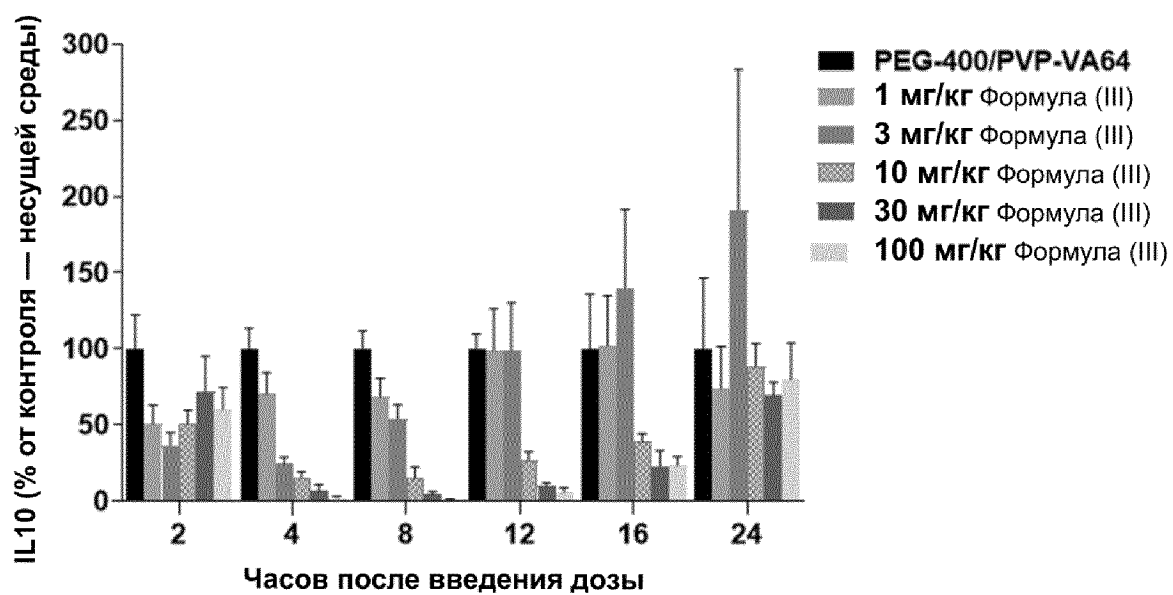
ФИГ. 16



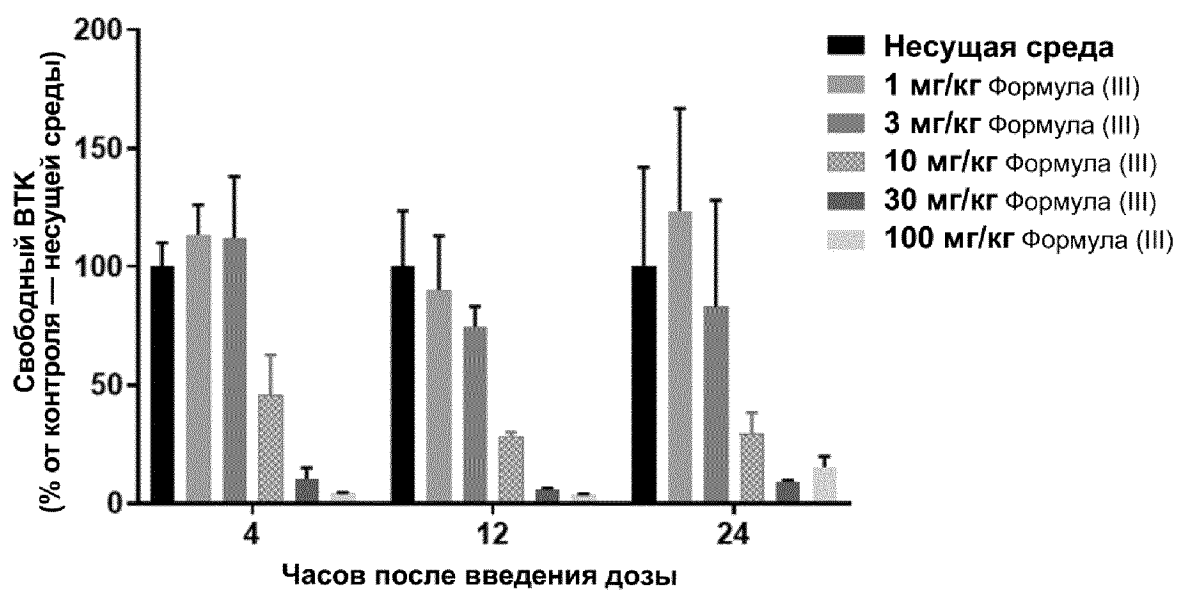
ФИГ. 17



ФИГ. 18

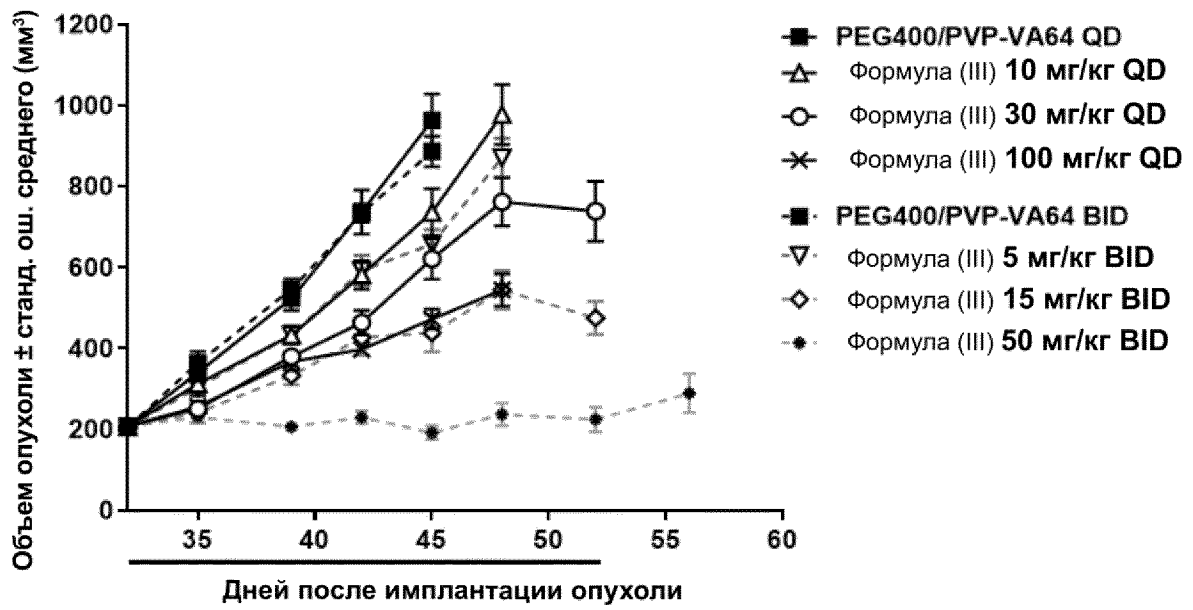


ФИГ. 19





ФИГ. 20



ФИГ. 21

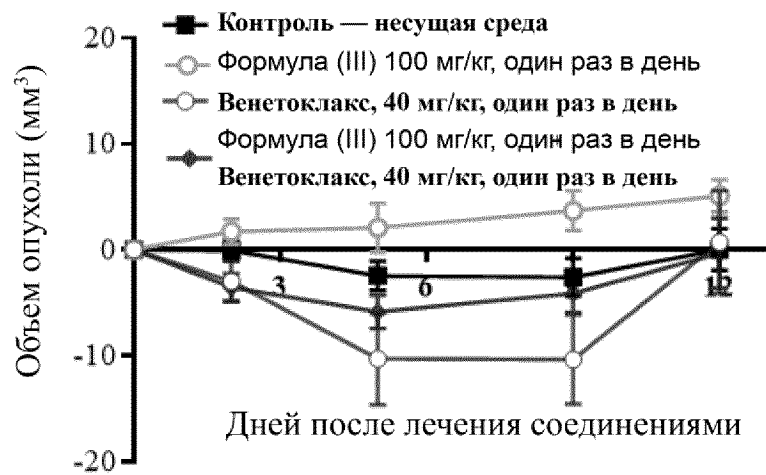
А

Кривая роста опухоли LY2298  
(Myd88-L265P и CD79B мут.)

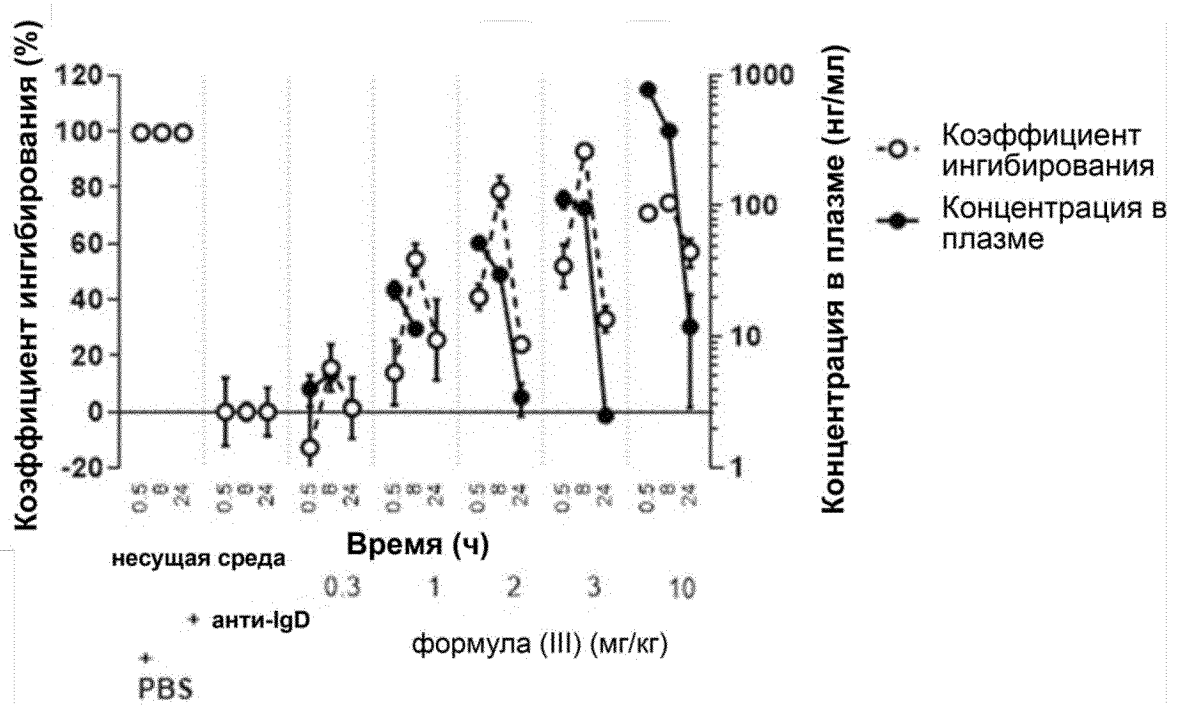


В

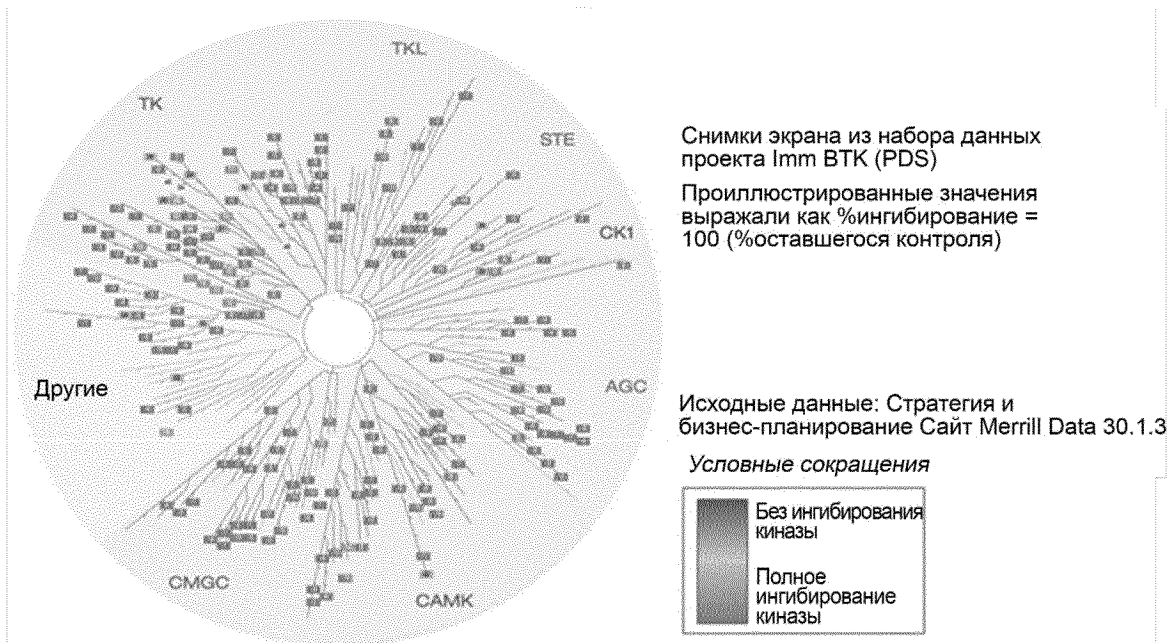
LY2298 Масса тела  
(Myd88-L265P и CD79B мут.)



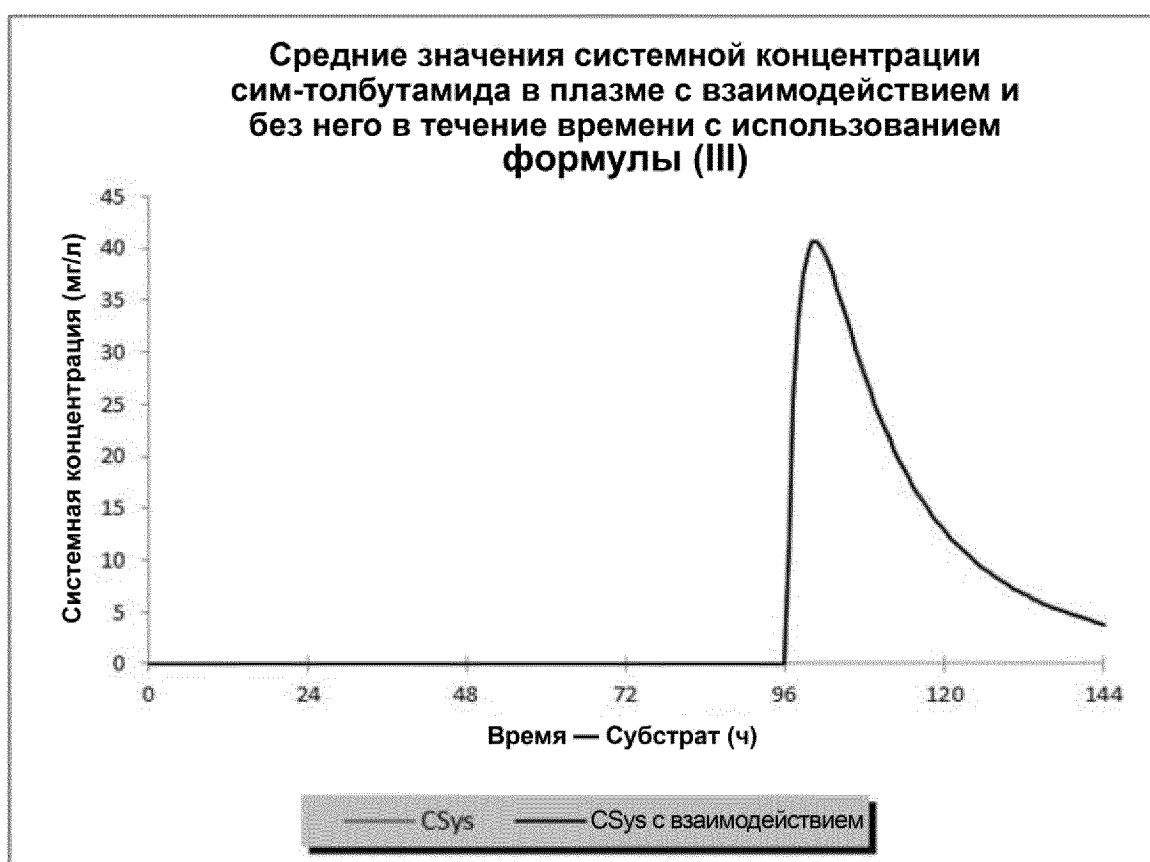
ФИГ. 22



ФИГ. 23



ФИГ. 24



ФИГ. 25

