

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202491224 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.09.02

(22) Дата подачи заявки  
2022.11.11

(51) Int. Cl. *C07D 487/04* (2006.01)  
*C07D 473/00* (2006.01)  
*A61K 31/519* (2006.01)  
*A61K 31/522* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

---

(54) НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ  
ПРОТЕАЗЫ 1 (USP1) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

---

(31) PCT/CN2021/130284;  
PCT/CN2022/123821

(32) 2021.11.12; 2022.10.08

(33) CN

(86) PCT/CN2022/131290

(87) WO 2023/083285 2023.05.19

(71) Заявитель:

ИНСИЛИКО МЕДСИН АйПи  
ЛИМИТЕД (CN)

(72) Изобретатель:

У Дзяньпин, Цинь Лохэн, Лю  
Цзиньсинь (CN)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

---

(57) В изобретении предложены низкомолекулярные ингибирующие соединения для убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1) и содержащие их композиции. В изобретении дополнительно предложены способы нацеливания на убиквитин-специфическую протеазу 1 (USP1) и способы лечения заболеваний или нарушений, связанных с USP1, таких как рак.

202491224  
A1

202491224

A1

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581074EA/032

## НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИНГИБИТОРЫ УБИКВИТИН-СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОТЕАЗЫ 1 (USP1) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Эта патентная заявка заявляет приоритет по Международной заявке № PCT/CN2021/130284, поданной 12 ноября 2021 г., и Международной заявке № PCT/CN2022/123821, поданной 8 октября 2022 г., каждая из которых в полном объеме включена в данный документ посредством ссылки.

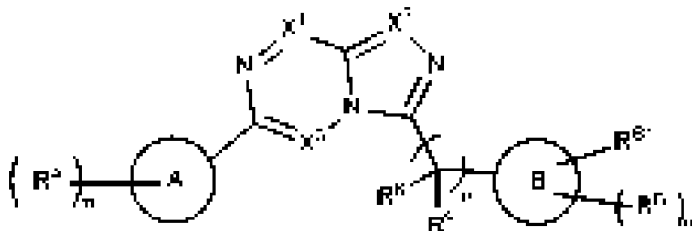
### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Убиквитин-специфическая протеаза 1 (USP1) представляет собой ген, который играет роль в репарации повреждений ДНК. Соединения и фармацевтические композиции, нацеленные на USP1, а также способы лечения заболеваний и нарушений, связанных с USP1, таких как определенные виды рака, не разрабатывали в широком масштабе. Поэтому остается потребность в разработке способов лечения заболеваний, связанных с USP1.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены решение вышеуказанной потребности, а также дополнительные преимущества.

В одном аспекте в данном документе описано соединения, имеющее структуру формулы (I), или его соль или сольват,



Формула (I)

где

X<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>1</sup>;

X<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

X<sup>7</sup> представляет собой N или CR<sup>7</sup>;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила,

каждый из R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе образуют оксо; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксипалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  гетероалкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

В представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

$R^{B1}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно

замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил; или

$R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный бициклический гетероарил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил; или

$R^{B1}$  и один из  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил; или

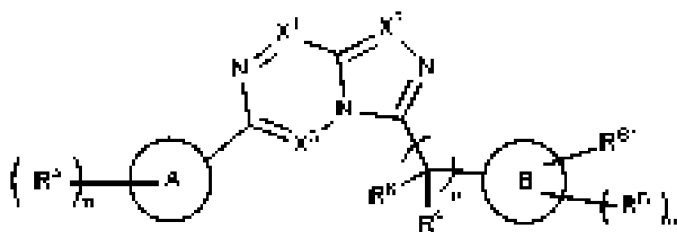
два  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил;

m равно 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0 или 1.

В одном аспекте в данном документе предложено соединение, имеющее структуру формулы (I), или его соль,



Формула (I)

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^7$  представляет собой N или  $CR^7$ ;

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно



замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>);

R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил;

каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксyalкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

В представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

R<sup>B1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил; или

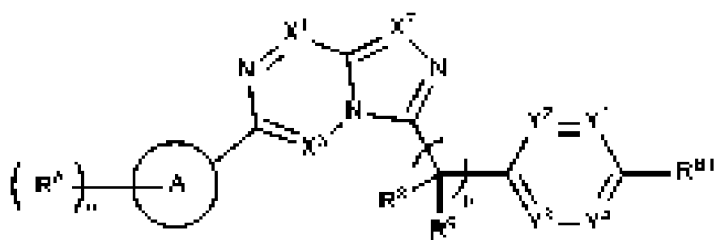
два R<sup>B</sup> на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил;

m равно 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Ia),



Формула (Ia)

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^7$  представляет собой N или  $CR^7$ ;

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил,

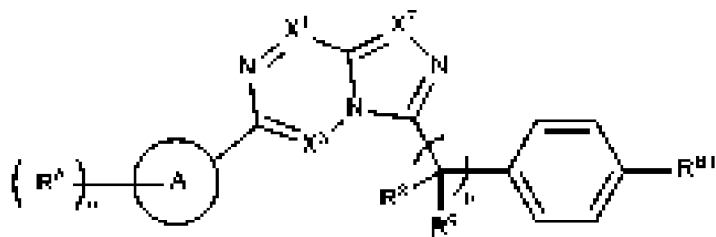
необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксипалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  гетероалкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, амино,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

$R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

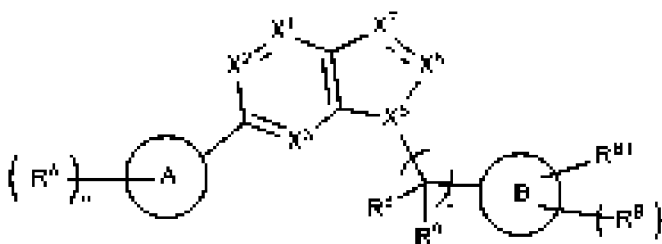
$m$  равно 1, 2, 3 или 4; и  $p$  равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения имеет структуру формулы (Ib),



Формула (Ib).

В одном аспекте в данном документе описана структура формулы (II'), или ее соль или сольват,



Формула (II')

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^2$  представляет собой N или  $CR^2$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^5$  представляет собой N;

$X^6$  представляет собой N,  $NR^6$ ,  $CR^6$ ,  $C(R^6)_2$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

$X^7$  представляет собой N,  $NR^7$ , O, S,  $CR^7$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

при условии, что: (i) когда  $X^2, X^3$  и  $X^5$  представляют собой N, а  $X^6$  представляет собой  $C(=O)$ , то  $X^7$  представляет собой O, S,  $CR^7$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ , а (ii) когда  $X^2, X^3$  и  $X^5$  представляют собой N, то по меньшей мере один из  $X^6$  и  $X^7$  выбран из O, S,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$

или C(=S);

== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из R<sup>A</sup> независимо выбран из галогена, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>);

R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил;

каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксильного алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-6</sub> карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

B представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изомер фенила;

R<sup>B1</sup> представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный

$C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил; или

$R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный бициклический гетероарил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил; или

$R^{B1}$  и один из  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил; или

два  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил;

$m$  равно 1, 2, 3 или 4;

$n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

$p$  равно 0 или 1.

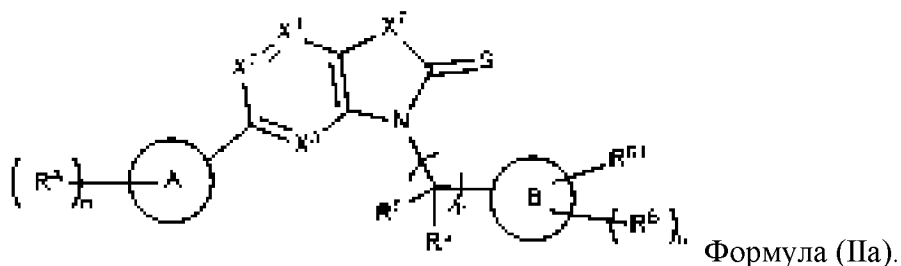
В некоторых вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

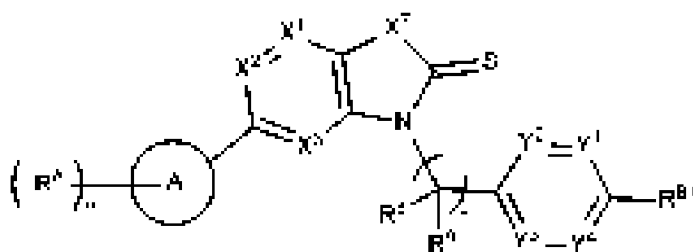
каждый  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или

необязательно замещенный бициклический гетероарил; или два  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или обязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIa),



В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIa-1),



Формула (IIa-1),

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^2$  представляет собой N или  $CR^2$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^7$  представляет собой  $NR^7$ , O, S,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , обязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, обязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , обязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, обязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , обязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, обязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,

образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил,

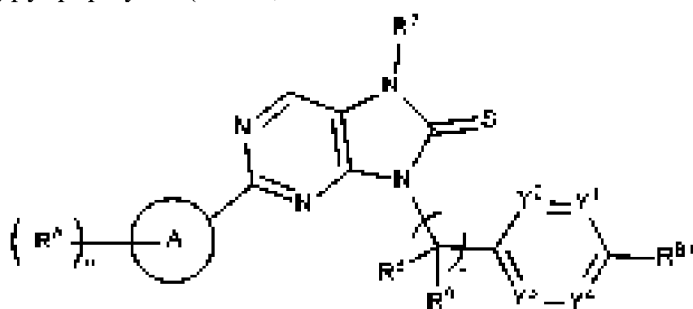
каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксипалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, амино,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

$R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

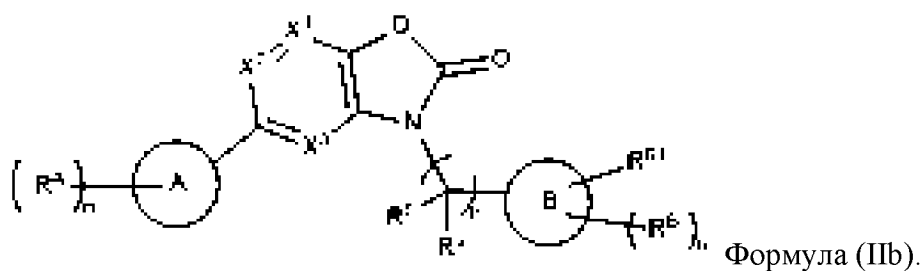
p равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Па-1) имеет структуру формулы (Па-1a),

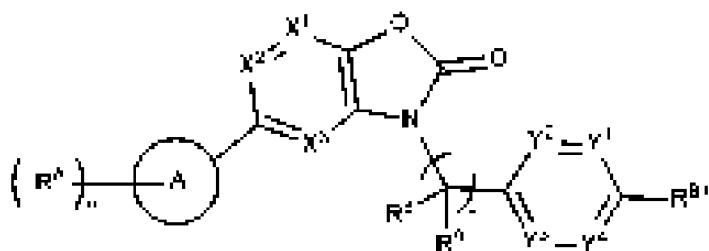


Формула (Па-1a).

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Пb),



В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIb-1),



Формула (IIb-1),

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^2$  представляет собой N или  $CR^2$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

при условии, что по меньшей мере один из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  представляет собой N;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно



замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>);

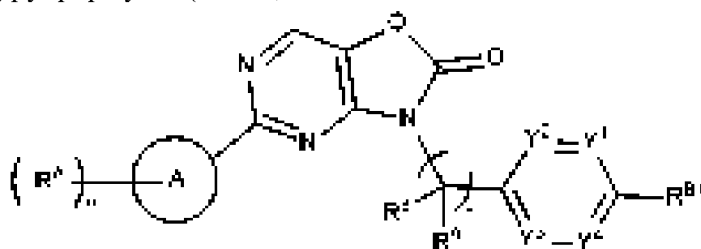
R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил;

каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-6</sub> карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, амино, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>B1</sup> представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

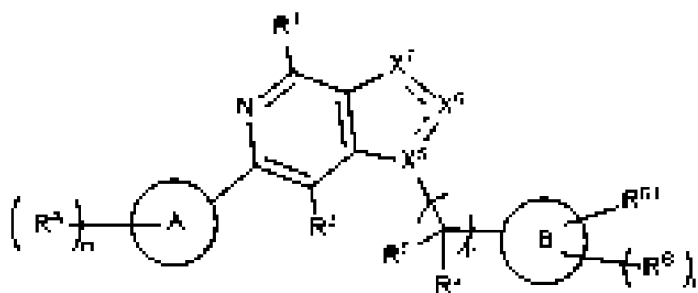
m равно 1, 2, 3 или 4; и p равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Пб-1) имеет структуру формулы (Пб-1а),



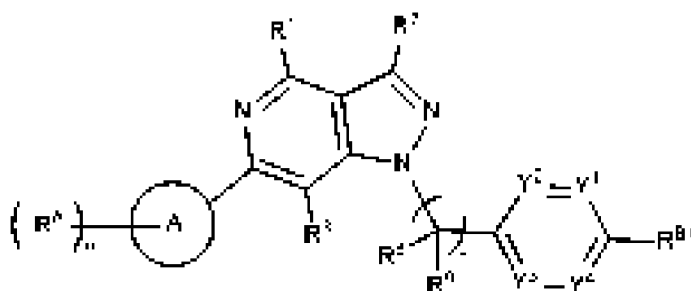
Формула (Пб-1а).

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (Пс),



Формула (IIc).

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (IIc-1),



Формула (IIc-1),

где

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно

замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>);

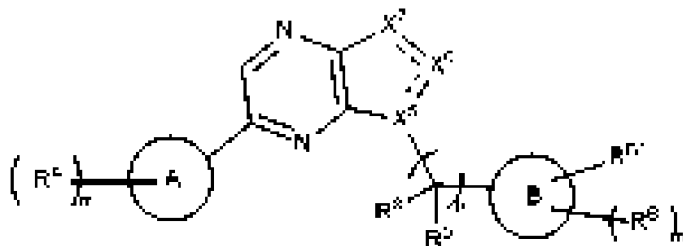
R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил;

каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-6</sub> карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, амино, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>B1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

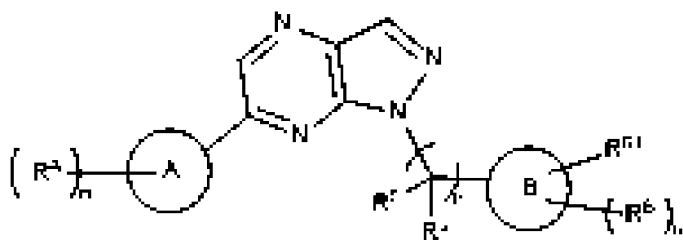
m равно 1, 2, 3 или 4; и p равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (II<sub>d</sub>),



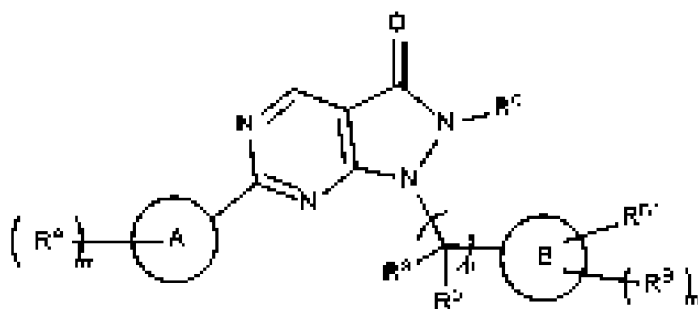
Формула (II<sub>d</sub>).

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (II<sub>d-1</sub>),



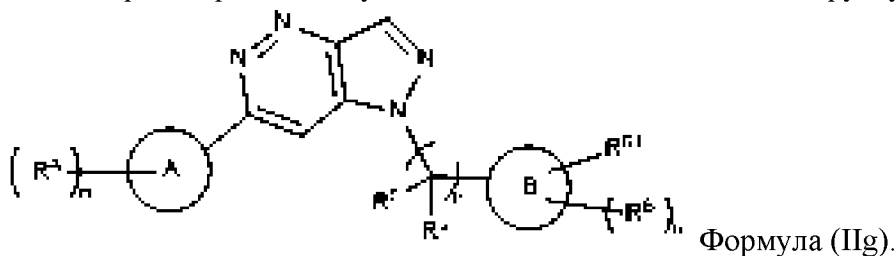
Формула (II<sub>d-1</sub>).

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет структуру формулы (II<sub>e</sub>),



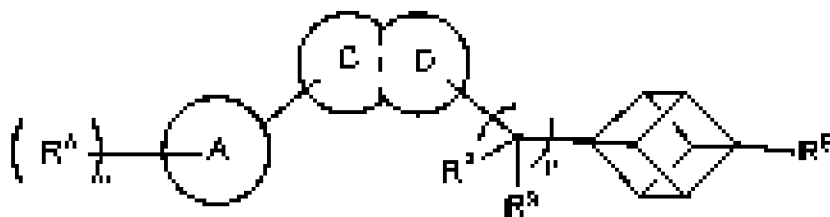
Формула (IIe).

В некоторых вариантах осуществления соединения имеет структуру формулы (IIg),



Формула (IIg).

В одном аспекте в данном документе описано соединения, имеющее структуру формулы (VI), или его соль или сольват,



Формула (VI),

где

кольцо C представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, при этом каждый из фенила или гетероарила является необязательно замещенным;

кольцо D представляет собой ароматический, насыщенный или частично насыщенный 5-членный карбоцикл или гетероцикл, при этом каждый из карбоцикла или гетероцикла является необязательно замещенным;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^a$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,

$-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})_2\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ;

$\text{R}^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкилен- $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкилен- $\text{C}_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

каждый из  $\text{R}^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  аминоалкила,  $\text{C}_{1-6}$  гидроксиалкила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила и  $\text{C}_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $\text{C}_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OH}$ , оксо, amino,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси и  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила;

$\text{R}^{\text{B}}$  представляет собой водород, галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкил,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ , необязательно замещенный  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил,

$m$  равно 1, 2, 3 или 4; и  $p$  равно 0 или 1.

В одном аспекте в данном документе описана фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В одном аспекте в данном документе описан способ модуляции убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1) у субъекта, включающий введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции соединения, описанного в данном документе.

В одном аспекте в данном документе описан способ ингибирования убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1) у субъекта, включающий введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции соединения, описанного в данном документе.

В одном аспекте в данном документе описан способ ингибирования или снижения

активности репарации ДНК, модулируемой убиквитин-специфической протеазой 1 (USP1), у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции соединения, описанного в данном документе.

В одном аспекте в данном документе описан способ лечения заболевания или нарушения, связанного с убиквитин-специфической протеазой 1 (USP1), у субъекта, включающий введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции соединения, описанного в данном документе.

В одном аспекте в данном документе описан способ лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1), у субъекта, включающий введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции соединения, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

В одном аспекте в данном документе описан способ лечения рака у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции соединения, описанного в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, остеосаркомы, рака яичника, рака кожи и рака молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак яичника или рак молочной железы.

В некоторых вариантах осуществления рак содержит раковые клетки с повышенными уровнями RAD 18. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом пути репарации повреждений ДНК. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, резистентный или рефрактерный к ингибитору PARP. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с мутацией BRCA1 и/или рак с мутацией BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом BRCA1.

#### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны как включенные посредством ссылки. В тех случаях, когда публикации и патенты или заявки на патенты, включенные посредством ссылки, противоречат раскрытию, содержащемуся в описании, подразумевается, что данное описание заменяет и/или имеет

преимущество над любым таким противоречивым материалом.

### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

Хотя в данном документе были показаны и описаны различные варианты осуществления, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления приведены исключительно в качестве примера. Многочисленные вариации, изменения и замены могут прийти в голову специалистам в данной области техники без отступления от сущности изобретения. Следует понимать, что можно использовать различные альтернативы вариантам осуществления описанного в данном документе изобретения.

### **Определения**

Если не указано иное, все используемые в данном документе технические и научные термины имеют общепринятые значения, понятные специалисту в области техники, к которой относится данное изобретение. Все патенты и публикации, упоминаемые в данном документе, включены посредством ссылки.

«Алкил» относится к необязательно замещенному линейному или необязательно замещенному разветвленному насыщенному углеводородному монорадикалу и предпочтительно имеет от одного до пятнадцати атомов углерода (т. е. C<sub>1</sub>-C<sub>15</sub> алкил). В определенных вариантах осуществления алкил содержит от одного до тринадцати атомов углерода (*т. е.* C<sub>1</sub>-C<sub>13</sub> алкил). В определенных вариантах осуществления алкил содержит от одного до восьми атомов углерода (*т. е.* C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до пяти атомов углерода (*т. е.* C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до четырех атомов углерода (*т. е.* C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до трех атомов углерода (*т. е.* C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от одного до двух атомов углерода (*т. е.* C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкил). Во всех случаях, когда это встречается в данном документе, числовой диапазон, такой как «C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкил», означает, что алкильная группа состоит из 1 атома углерода, 2 атомов углерода или 3 атомов углерода. В других вариантах осуществления алкил содержит один атом углерода (*т. е.* C<sub>1</sub> алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до пятнадцати атомов углерода (*т. е.* C<sub>5</sub>-C<sub>15</sub> алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от пяти до восьми атомов углерода (*т. е.* C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от двух до пяти атомов углерода (*т. е.* C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> алкил). В других вариантах осуществления алкил содержит от трех до пяти атомов углерода (*т. е.* C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> алкил). В определенных вариантах осуществления алкильная группа выбрана из метила, этила, 1-пропила (*н*-пропила), 1-метилэтила (*изо*-пропила), 1-бутила (*н*-бутила), 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (*изо*-бутила), 1,1-диметилэтила (*трет*-бутила), 1-пентила (*н*-пентила). В других вариантах осуществления примеры включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, *н*-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-

пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил, и более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и т. п. Алкил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Если в описании явно не указано иное, алкильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub> или -C≡CH. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен галогеном, таким как F.

В контексте данного документа C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub> (или C<sub>1-x</sub>) включает C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>... C<sub>1</sub>-C<sub>x</sub>. Исключительно в качестве примера, обозначение группы «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>» указывает на то, что в состав группы входит от одного до четырех атомов углерода, т. е. группы, содержащие 1 атом углерода, 2 атома углерода, 3 атома углерода или 4 атома углерода. Таким образом, исключительно в качестве примера, «C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкил» указывает на то, что в алкильной группе присутствует от одного до четырех атомов углерода, т. е. алкильная цепь выбрана из метила, этила, пропила, *изо*-пропила, *n*-бутила, *изо*-бутила, *втор*-бутила и *трет*-бутила. Также в качестве примера, C<sub>0</sub>-C<sub>2</sub> алкилен содержит прямую связь, -CH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-связи.

«Алкокси» относится к радикал, присоединенный посредством атома кислорода формулы -O-алкил, где алкил представляет собой алкильную цепь по определению выше. Если в описании явно не указано иное, алкокси-группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен галогеном.

«Алкенил» относится к необязательно замещенной радикальной группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и предпочтительно имеющую от двух до двенадцати атомов углерода (т. е. C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкенил). В определенных вариантах осуществления алкенил содержит от двух до восьми атомов углерода (т. е. C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкенил). В определенных вариантах осуществления алкенил содержит от двух до шести атомов углерода (т. е. C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил). В других вариантах осуществления алкенил содержит от двух до четырех атомов углерода (т. е. C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенил). Группа может находиться в *цис* или *транс* конфигурации относительно двойной(ых) связи(ей), при этом следует понимать, что она включает оба изомера. Примеры включают, но не ограничиваются этим, этенил (-CH=CH<sub>2</sub>), 1-пропенил (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), изопропенил [-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>], бутенил, 1,3-



бутандиенил и т. п. Во всех случаях, когда это встречается в данном документе, числовой диапазон, такой как «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкенил», означает, что алкенильная группа состоит из 2 атома углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода. Если в описании явно не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -ОН, -ОМе, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -ОН или -ОМе. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен галогеном. Алкенил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этенил (*т. е.* винил), проп-1-енил (*т. е.* аллил), бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т. п. Если в описании явно не указано иное, алкенильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -ОН, -ОМе, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -ОН или -ОМе. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен галогеном.

«Алкинил» относится к необязательно замещенной радикальной группе с линейной или разветвленной углеводородной цепью, содержащей по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь и предпочтительно имеющую от двух до двенадцати атомов углерода (*т. е.* C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> алкинил). В определенных вариантах осуществления алкинил содержит от двух до восьми атомов углерода (*т. е.* C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> алкинил). В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до шести атомов углерода (*т. е.* C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил). В других вариантах осуществления алкинил содержит от двух до четырех атомов углерода (*т. е.* C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкинил). Во всех случаях, когда это встречается в данном документе, числовой диапазон, такой как «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил», означает, что алкинильная группа состоит из 2 атома углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода. Алкинил присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, например, этинил, пропирил, бутирил, пентинил, гексинил, 2-пропирил, 2-бутирил, 1,3-бутадиинил и т. п. Если в описании явно не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -ОН, -ОМе, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -ОН или -ОМе. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен галогеном.

«Алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к необязательно замещенной линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей

остальную часть молекулы с радикальной группой, не содержащей ненасыщенности, и предпочтительно имеющей от одного до восьми атомов углерода, например, метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе посредством одинарной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут находиться на любых двух атомах углерода в цепи. В определенных вариантах осуществления алкилен содержит от одного до десяти атомов углерода (*m. e.* C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкилен). В определенных вариантах осуществления алкилен содержит от одного до восьми атомов углерода (*m. e.* C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до пяти атомов углерода (*m. e.* C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до четырех атомов углерода (*m. e.* C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до трех атомов углерода (*m. e.* C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от одного до двух атомов углерода (*m. e.* C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит один атом углерода (*m. e.* C<sub>1</sub> алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от пяти до восьми атомов углерода (*m. e.* C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub> алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от двух до пяти атомов углерода (*m. e.* C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> алкилен). В других вариантах осуществления алкилен содержит от трех до пяти атомов углерода (*m. e.* C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> алкилен). Если в описании явно не указано иное, алкиленовая группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилем и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой -CH<sub>2</sub>-. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-. В некоторых вариантах осуществления алкилен представляет собой -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

«Арил» относится к радикалу, полученному из углеводородной кольцевой системы, содержащей по меньшей мере одно ароматическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления арил содержит атомы водорода и от 6 до 30 атомов углерода. Арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом арил связан посредством атома ароматического кольца) или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой 6-10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой 6-членный арил. Арильные радикалы включают, но не ограничиваются этим, арильные радикалы,

полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейадена, пирена и трифенилена. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой фенил. Если в тексте явно не указано иное, арил может быть необязательно замещенным, например, галогеном, амино, алкиламино, аминоалкилом, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, гетероалкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом,  $-S(O)_2NH-C_1-C_6$ алкилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OMe$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-S(O)_2NHCH_3$ ,  $-S(O)_2NHCH_2CH_3$ ,  $-S(O)_2NHCH(CH_3)_2$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$  или  $-S(O)_2NHC(CH_3)_3$ . В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$  или  $-OMe$ . В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления арил замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом или гетероалкилом, где каждый алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, гетероалкил независимо является незамещенным или замещенным галогеном, метилом, этилом,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OMe$ ,  $-NH_2$  или  $-NO_2$ .

«Аралкил» относится к радикалу формулы  $-R^c$ -арил, где  $R^c$  представляет собой алкиленовую цепь в соответствии с определением выше, например, метилен, этилен и т. п.

«Аралкенил» означает радикал формулы  $-R^d$ -арил, где  $R^d$  представляет собой алкениленовую цепь по определению выше. «Аралкинил» означает радикал формулы  $-R^e$ -арил, где  $R^e$  представляет собой алкиниленовую цепь по определению выше.

«Карбоцикл» относится к насыщенным, ненасыщенным или ароматическим кольцам, в которых каждый атом кольца представляет собой углерод. Карбоцикл может включать 3-10-членные моноциклические кольца и 6-12-членные бициклические кольца (такие как спиро, конденсированные или мостиковые кольца). Каждое кольцо бициклического карбоцикла может быть выбрано из насыщенных, ненасыщенных и ароматических колец. Ароматическое кольцо, например, фенил, может быть конденсированным с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. В определение карбоцикла включена любая комбинация насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если это допускает валентность. В типовом варианте осуществления ароматическое кольцо, например фенил, может быть конденсированным с насыщенным или ненасыщенным кольцом, например, циклогексаном, циклопентаном или циклогексеном. Бициклический карбоцикл включает любую комбинацию насыщенных, ненасыщенных и ароматических бициклических колец, если это допускает валентность. Бициклический карбоцикл включает любую комбинацию размеров колец, например, 4-5 конденсированные кольцевые системы, 5-5 конденсированные кольцевые системы, 5-6 конденсированные кольцевые системы, 6-6 конденсированные кольцевые системы, 5-7 конденсированные кольцевые системы, 6-5 конденсированные кольцевые системы, 6-7

конденсированные кольцевые системы, 5-8 конденсированные кольцевые системы и 6-8 конденсированные кольцевые системы. Типовые карбоциклы включают циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил и нафтил. Термин «ненасыщенный карбоцикл» относится к карбоциклам, имеющим по меньшей мере одну степень ненасыщенности, за исключением ароматических карбоциклов. Примеры ненасыщенных карбоциклов включают циклогексадиен, циклогексен и циклопентен. В контексте данного документа термин «насыщенный циклоалкил» относится к насыщенному карбоциклу. Типовые карбоциклы включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогексенил, адамантил, фенил, инданил, норборан и нафтил. Карбоциклы могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, такими как заместители, описанные в данном документе.

«Циклоалкил» относится к стабильному частично или полностью насыщенному, моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом циклоалкил связан посредством атома неароматического кольца), мостиковые или спирокольцевые системы. Типовые циклоалкилы включают, но не ограничиваются этим, циклоалкилы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода ( $C_3$ - $C_{15}$  циклоалкил), от трех до десяти атомов углерода ( $C_3$ - $C_{10}$  циклоалкил), от трех до восьми атомов углерода ( $C_3$ - $C_8$  циклоалкил), от трех до шести атомов углерода ( $C_3$ - $C_6$  циклоалкил), от трех до пяти атомов углерода ( $C_3$ - $C_5$  циклоалкил) или от трех до четырех атомов углерода ( $C_3$ - $C_4$  циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3-6-членный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 5-6-членный циклоалкил. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы или карбоциклы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.2]декан и 7,7-диметил-бицикло[2.2.1]гептанил. Частично насыщенные циклоалкилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если в описании явно не указано иное, циклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN,  $-CF_3$ , -OH, -OMe,  $-NH_2$  или  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN,  $-CF_3$ , -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен галогеном.

«Циклоалкилалкил» относится к радикалу формулы  $-R^c$ -циклоалкил, где  $R^c$  представляет собой алкиленовую цепь, описанную выше.

«Циклоалкилалкилалкокси» относится к радикалу, связанному посредством атома

кислорода, формулы  $-O-R^c$ -циклоалкил, где  $R^c$  представляет собой алкиленовую цепь, описанную выше.

«Гало» или «галоген» относится к заместителям-галогенам, таким как заместители бром, хлор, фтор и йод.

В контексте данного документа термин «галогеналкил» или «галогеналкан» относится к алкильному радикалу по определению выше, который замещен одним или более галоген-радикалами, например, трифторметил, дихлорметил, бромометил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть фторалкильного радикала является необязательно дополнительно замещенной. Примеры галогензамещенных алканов («галогеналканов») включают галогенметан (например, хлорметан, бромометан, фторметан, йодометан), ди- и тригалогенметаны (например, трихлорметан, трибромометан, трифторметан, трийодметан), 1-галогенэтан, 2-галогенэтан, 1,2-дигалогенэтан, 1-галогенпропан, 2-галогенпропан, 3-галогенпропан, 1,2-дигалогенпропан, 1,3-дигалогенпропан, 2,3-дигалогенпропан, 1,2,3-тригалогенпропан и любые другие подходящие комбинации алканов (или замещенных алканов) и галогенов (например, Cl, Br, F, I и т. д.). Если алкильная группа замещена более чем одним галоген-радикалом, каждый галоген может быть выбран независимо, например, 1-хлор, 2-фторэтан.

«Фторалкил» относится к алкильному радикалу по определению выше, который замещен одним или более фтор-радикалами, например, трифторметил, дифторметил, фторметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил и т. п.

«Гидроксиалкил» относится к алкильному радикалу по определению выше, который замещен одним или более гидроксильными группами. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним гидроксильной группой. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя гидроксильными группами. Гидроксиалкил включает, например, гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил, гидроксипентил или гидроксипентил. В некоторых вариантах осуществления гидроксиалкил представляет собой гидроксиметил.

«Аминоалкил» относится к алкильному радикалу по определению выше, который замещен одним или более аминами. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним амином. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя аминами. Аминоалкил включает, например, аминометил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил или аминопентил. В некоторых вариантах осуществления аминоалкил представляет собой аминометил.

Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например,  $-NH-$ ,  $-N(\text{алкил})-$ ), серы или их комбинаций. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. В одном аспекте гетероалкил представляет собой  $C_1-C_6$  гетероалкил, причем гетероалкил состоит из 1-6 атомов углерода и одного или более атомов, отличных от углерода, например, кислорода, азота (например,  $-NH-$ ,  $-N(\text{алкил})-$ ), серы или их комбинаций, при этом гетероалкил присоединен

к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. Примерами гетероалкилов являются, например,  $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$  или  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ . Если в описании явно не указано иное, гетероалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$  или  $-\text{NO}_2$ . В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$  или  $-\text{OMe}$ . В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен галогеном.

«Гетероциклоалкил» относится к стабильному 3-24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и по меньшей мере один кольцевой гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. Если в описании явно не указано иное, гетероциклоалкильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил связан посредством атома неароматического кольца) или мостиковые кольцевые системы; при этом атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован.

Типовые гетероциклоалкилы включают, но не ограничиваются этим, гетероциклоалкилы, имеющие от двух до пятнадцати атомов углерода ( $\text{C}_2\text{-C}_{15}$  гетероциклоалкил), от двух до десяти атомов углерода ( $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  гетероциклоалкил), от двух до восьми атомов углерода ( $\text{C}_2\text{-C}_8$  гетероциклоалкил), от двух до шести атомов углерода ( $\text{C}_2\text{-C}_6$  гетероциклоалкил), от двух до пяти атомов углерода ( $\text{C}_2\text{-C}_5$  гетероциклоалкил) или от двух до четырех атомов углерода ( $\text{C}_2\text{-C}_4$  гетероциклоалкил). В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкил. Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, азиридилил, азетидинил, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил, 1,1-диоксотiomорфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин гетероциклоалкил также включает все

кольцевые формы углеводов, включая, но не ограничиваясь этим, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Понятно, что, когда речь идет о числе атомов углерода в гетероциклоалкиле, количество атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим числом атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т. е., скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца). Если в описании явно не указано иное, гетероциклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OMe$ ,  $-NH_2$  или  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$  или  $-OMe$ . В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном.

«Гетероцикл» или «гетероциклил» относится к насыщенному, ненасыщенному или ароматическому кольцу, содержащему один или более кольцевых гетероатомов. Типовые гетероатомы включают атомы N, O, Si, P, B и S. Гетероциклы включают, например, 3-10-членные моноциклические кольца и 6-12-членные бициклические кольца (такие как спиро, конденсированные или мостиковые кольца). Если в описании явно не указано иное, гетероциклильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая необязательно включает конденсированные, мостиковые или спироциклические кольцевые системы. Гетероатомы в гетероциклильном радикале необязательно являются окисленными. Один или более атомов азота, при наличии, необязательно являются кватернизированными. Гетероциклильный радикал может быть частично или полностью насыщенным. Гетероциклил присоединен к остальной части молекулы посредством любого атома кольца (колец). Примеры таких гетероциклильных радикалов включают, но не ограничиваются этим, диоксоланил, тиенил[1,3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2- оксопиперазинил, 2- оксопиперидинил, 2- оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4- пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1- оксо- тиоморфолинил и 1,1- диоксо- тиоморфолинил. Если в описании явно не указано иное, подразумевается, что термин «гетероциклил» включает гетероциклильные радикалы по определению выше, которые необязательно замещены одним или более заместителями. Например, гетероцикл может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, галогена, фторалкила, оксо, тиоксо, циано, нитро, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного аралкила, необязательно замещенного аралкенила, необязательно замещенного аралкинила, необязательно замещенного карбоциклила, необязательно

замещенного карбоциклилалкила, необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероциклилалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероарилалкила,  $-R^b-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-R^a$ ,  $-R^b-OC(O)-OR^a$ ,  $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)_2$ ,  $-R^b-C(O)R^a$ ,  $-R^b-C(O)OR^a$ ,  $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-CN$ ,  $-R^b-O-R^e-C(O)N(R^a)_2$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ ,  $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ ,  $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$  (где  $t$  равно 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tR^a$  (где  $t$  равно 1 или 2),  $-R^b-S(O)_tOR^a$  (где  $t$  равно 1 или 2) и  $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$  (где  $t$  равно 1 или 2), где каждый  $R^a$  независимо представляет собой водород, алкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), фторалкил, циклоалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), циклоалкилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), арил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), аралкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), гетероциклил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), гетероциклилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), гетероарил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой) или гетероарилалкил (необязательно замещенный галогеном, гидроксигруппой, метоксигруппой или трифторметилгруппой), каждый  $R^b$  независимо представляет собой прямую связь или линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, а  $R^e$  представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь, и при этом каждый из вышеприведенных заместителей является незамещенным, если не указано иное.

«Гетероарил» или «ароматический гетероцикл» относится к радикалу кольцевой системы, содержащему атом(ы) углерода, один или более кольцевых гетероатомов (например, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы) и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-14-членный радикал кольцевой системы, содержащий от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. Гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированные (при конденсации с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, гетероарил связан посредством атома ароматического кольца) или мостиковые кольцевые системы; при этом атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизирован. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил. Примеры включают, но не ограничиваются этим, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксолил, бензодиоксинил,



бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиadiaзолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т. е., тиенил). Если в описании явно не указано иное, гетероарил необязательно замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном.

Термин «замещенный» относится к фрагментам, имеющим заместители, замещающие атом водорода или один или более атомов углерода или замещаемых гетероатомов, например NH, в структуре. Следует понимать, что «замещение» или «замещенный» включает неявное условие, что такое замещение соответствует допустимой валентности замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения, т. е. соединения, которое не подвержено самопроизвольной трансформации, например, перегруппировке, циклизации, элиминации и т. д. В некоторых вариантах осуществления замещенными называются фрагменты, имеющие заместители, замещающие два атома водорода на одном атоме углерода, например, замещающие два атома водорода на одном атоме углерода оксо-, имино- или тиоксо-группой. В контексте данного документа подразумевается, что термин «замещенный» включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Допустимых заместителей может быть один или более, при этом они могут быть одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. В целях этого изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанных в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов.

В некоторых вариантах осуществления заместители могут включать любые заместители, описанные в данном документе, например: галоген, гидроксильная группа (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO<sub>2</sub>), имино (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразино (=N-

$\text{NH}_2$ ),  $-\text{R}^b\text{-OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-OC(O)-R}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-OC(O)-OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-C(O)R}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-C(O)OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-O-R}^c\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (где  $t$  равно 1 или 2),  $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{R}^a$  (где  $t$  равно 1 или 2),  $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$  (где  $t$  равно 1 или 2) и  $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (где  $t$  равно 1 или 2); и алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, аралкенил, аралкинил, циклоалкил, циклоалкилалкил и гетероцикл, любой из которых может быть необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO<sub>2</sub>), имино (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразином (=N-NH<sub>2</sub>), SF<sub>5</sub>,  $-\text{R}^b\text{-OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-OC(O)-R}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-OC(O)-OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-C(O)R}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-C(O)OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-O-R}^c\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (где  $t$  равно 1 или 2),  $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{R}^a$  (где  $t$  равно 1 или 2),  $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$  (где  $t$  равно 1 или 2) и  $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (где  $t$  равно 1 или 2); где каждый R<sup>a</sup> независимо выбран из водорода, алкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, арила, аралкила и гетероцикла, где каждый R<sup>a</sup>, если допускает валентность, может быть необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеном, галогеналкилом, галогеналкенилом, галогеналкинилом, оксо (=O), тиоксо (=S), циано (-CN), нитро (-NO<sub>2</sub>), имино (=N-H), оксимо (=N-OH), гидразином (=N-NH<sub>2</sub>),  $-\text{R}^b\text{-OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-OC(O)-R}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-OC(O)-OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-OC(O)-N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-C(O)R}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-C(O)OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-O-R}^c\text{-C(O)N(R}^a)_2$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)OR}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{C(O)R}^a$ ,  $-\text{R}^b\text{-N(R}^a)\text{S(O)}_t\text{R}^a$  (где  $t$  равно 1 или 2),  $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{R}^a$  (где  $t$  равно 1 или 2),  $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{OR}^a$  (где  $t$  равно 1 или 2) и  $-\text{R}^b\text{-S(O)}_t\text{N(R}^a)_2$  (где  $t$  равно 1 или 2); и где каждый R<sup>b</sup> независимо выбран из прямой связи или линейной или разветвленной алкиленовую, алкениленовой или алкиниленовой цепи, а каждый R<sup>c</sup> представляет собой линейную или разветвленную алкиленовую, алкениленовую или алкиниленовую цепь.

В контексте описания и формулы изобретения форма единственного числа включает множественные отсылки, если из контекста явно не следует иное.

Термин «соль» или «фармацевтически приемлемая соль» относится к солям, получаемым из различных органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот могут быть образованы с неорганическими и органическими кислотами. Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п. Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, *n*-толуолсульфоновую кислоту, салициловую кислоту и т. п. Фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями. Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли натрия,

калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, соли алюминия и т. п. Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины; и основные ионообменные смолы и т. п., в частности, такие как изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин и этаноламин. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемая соль присоединения оснований выбрана из солей аммония, калия, натрия, кальция и магния.

В контексте данного документа выражения «парентеральное введение» и «вводимый парентерально» означают способы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно путем инъекции, и включают, без ограничения, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и интратермальную инъекцию и инфузию.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соизмеримо разумному соотношению польза/риск.

В контексте данного документа выражение «фармацевтически приемлемый эксципиент» или «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемые материал, композицию или носитель, такие как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, растворитель или инкапсулирующий материал. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами состава и не причиняет вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; (4) порошкообразный трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как масло какао и воск для суппозиториев; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апирогенную воду; (17) изотонический раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) фосфатно-буферные растворы; и (21)

другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических составах.

В определенных вариантах осуществления термин «предотвращать» или «предотвращение» в отношении заболевания или нарушения может относиться к соединению, которое в статистической выборке снижает частоту возникновения нарушения или состояния в обработанном образце по сравнению с необработанным контрольным образцом, или задерживает начало или снижает тяжесть одного или более симптомов нарушения или состояния по сравнению с необработанным контрольным образцом.

В контексте данного документа термины «лечить» или «лечение» могут включать облегчение, ослабление или снятие симптомов заболевания или состояния, предотвращение появления дополнительных симптомов, устранение или предотвращение основных причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например, прекращение развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, регресс заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или состоянием, или прекращение симптомов заболевания или состояния профилактически и/или терапевтически.

В контексте данного документа термины «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относятся к достаточному вводимому количеству описанного в данном документе соединения, которое будет в некоторой степени облегчать один или более симптомов заболевания или состояния, подлежащего лечению, например, рака или воспалительного заболевания. В некоторых вариантах осуществления результатом является снижение и/или облегчение признаков, симптомов или причин заболевания, или любое другое необходимое изменение биологической системы. Например, «эффективное количество» для терапевтического применения представляет собой количество композиции, содержащей описанное в данном документе соединение, необходимое для обеспечения клинически значимого снижения симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления соответствующее «эффективное количество» в любом отдельном случае определяют, используя методики, такие как исследование с увеличением дозы.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное после него событие или обстоятельство может произойти или не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» означает «алкил» или «замещенный алкил» по определению выше. Кроме того, необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), полностью замещенной (например,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ), монозамещенной (например,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ) или замещенной на уровне между полностью замещенной и монозамещенной (например,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{CFHCHF}_2$  и т. д.).

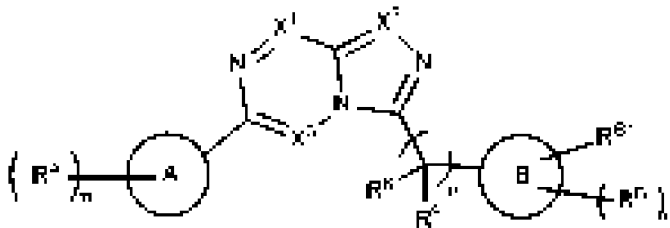
В контексте данного документа термин «субъект» может быть представлен позвоночным, таким как млекопитающее, рыба, птица, рептилия или амфибия. Таким

образом, субъект в описанных в данном документе способах может представлять собой человека, отличного от человека примата, лошадь, свинью, кролика, собаку, овцу, козу, корову, морскую свинку или грызуна. Этот термин не указывает на конкретный возраст или пол. Таким образом, подразумевается включение взрослых и новорожденных субъектов, а также зародышей, мужского или женского пола. В одном аспекте субъект представляет собой млекопитающее.

Считается, что диапазоны, приведенные в данном документе, являются условным сокращением для всех значений в пределах диапазона. Например, подразумевается, что диапазон от 1 до 50 включает любое число, комбинацию чисел или поддиапазон из группы, состоящей из 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49 или 50, а также все дробные значения между вышеупомянутыми целыми числами, такие как, например, 1,1, 1,2, 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8 и 1,9. В отношении поддиапазонов явно предусмотрены «вложенные поддиапазоны», которые простираются от любой конечной точки диапазона. Например, вложенный поддиапазон типового диапазона от 1 до 50 может включать от 1 до 10, от 1 до 20, от 1 до 30 и от 1 до 40 в одном направлении или от 50 до 40, от 50 до 30, от 50 до 20 и от 50 до 10 в другом направлении.

### Соединения по изобретению

В одном аспекте в изобретении предложено соединение, представленное формулой (I), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I),

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^7$  представляет собой N или  $CR^7$ ;

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо, CN, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  гетероалкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, амино,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

В представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

$R^{B1}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или

необязательно замещенный бициклический гетероарил; или

$R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют optionally замещенный фенил, optionally замещенный нафтил, optionally замещенный моноциклический гетероарил, optionally замещенный бициклический гетероарил, optionally замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или optionally замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил; или

$R^{B1}$  и один из  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют optionally замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или optionally замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил; или

два  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют optionally замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или optionally замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил;

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

$p$  равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I)

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^7$  представляет собой N или  $CR^7$ ;

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , optionally замещенного  $C_{1-6}$  алкила, optionally замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, optionally замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и optionally замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

где алкил, гетероалкил, алкенил или алкинил optionally замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino, оксо,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-3}$  алкоксила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , optionally замещенного  $C_{1-6}$  алкила, optionally замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, optionally замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и optionally замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют optionally замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил,

где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил optionally замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , optionally замещенного  $C_{1-6}$  алкила, optionally замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, optionally замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, optionally замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, optionally замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, optionally замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,

$-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})_2\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , оксо, amino,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкоксила,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{C}_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $\text{C}_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OH}$ , amino,  $-\text{NO}_2$ , оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси и  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила;

$\text{R}^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкилен- $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкилен- $\text{C}_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-\text{C}_{1-4}$  алкилен-гетероарил,

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{OH}$ , amino,  $-\text{NO}_2$ , оксо,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила и  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила;

каждый из  $\text{R}^{12}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  aminoалкила,  $\text{C}_{1-6}$  гидроксиалкила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкила,  $\text{C}_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $\text{C}_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-\text{OH}$ , оксо, amino,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси и  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила;

В представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

$\text{R}^{\text{B1}}$  представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкил,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ , необязательно замещенный  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{NO}_2$ , оксо,  $-\text{CN}$ , необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкенила,



необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, optionally замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, optionally замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, optionally замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил optionally замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -OH, -NO<sub>2</sub>, amino, -NH(C<sub>1-6</sub> алкила), -N(C<sub>1-6</sub> алкил)<sub>2</sub>, оксо, -CN, C<sub>1-3</sub> алкоксила, C<sub>1-3</sub> алкила и C<sub>1-3</sub> галогеналкила;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, optionally замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, optionally замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, optionally замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, optionally замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), optionally замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, optionally замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, optionally замещенный нафтил, optionally замещенный фенил, optionally замещенный моноциклический гетероарил или optionally замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила optionally замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -OH, -NO<sub>2</sub>, amino, оксо, -CN, C<sub>1-3</sub> алкоксила, C<sub>1-3</sub> алкила и C<sub>1-3</sub> галогеналкила; или

R<sup>B1</sup> и один из R<sup>B</sup> на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют optionally замещенный фенил, optionally замещенный нафтил, optionally замещенный моноциклический гетероарил, optionally замещенный бициклический гетероарил, optionally замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или optionally замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил;

где фенил, нафтил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил optionally замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -OH, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-6</sub> алкокси, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила; или

R<sup>B1</sup> и один из R<sup>B</sup> на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют optionally замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или optionally замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил,

где циклоалкил или гетероциклоалкил optionally замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -OH, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-6</sub> алкокси, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила; или

два R<sup>B</sup> на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют optionally замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или optionally замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил,

где циклоалкил или гетероциклоалкил optionally замещен одним или более

заместителями, независимо выбранными из: галогена, -ОН, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-6</sub> алкокси, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I), где

X<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>1</sup>;

X<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

X<sup>7</sup> представляет собой N или CR<sup>7</sup>;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила,

где алкил, гетероалкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino, оксо, -ОН, -NO<sub>2</sub>, -CN и C<sub>1-3</sub> алкоксила;

каждый из R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе образуют оксо; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил,

где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino, -ОН, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, C<sub>1-3</sub> алкоксила, C<sub>1-3</sub> алкила и C<sub>1-3</sub> галогеналкила;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из R<sup>A</sup> независимо выбран из галогена, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>),

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -ОН, -NO<sub>2</sub>, оксо, amino, -CN, C<sub>1-6</sub> алкоксила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил,

необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил,

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ , амино,  $-NO_2$ , оксо,  $C_{1-6}$  алкокси,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксипалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  гетероалкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, амино,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

В представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

$R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , амино,  $-NH(C_{1-6}$  алкила),  $-N(C_{1-6}$  алкила) $_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно

замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -ОН, -NO<sub>2</sub>, amino, оксо, -CN, C<sub>1-3</sub> алкоксила, C<sub>1-3</sub> алкила и C<sub>1-3</sub> галогеналкила; или

два R<sup>B</sup> на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил,

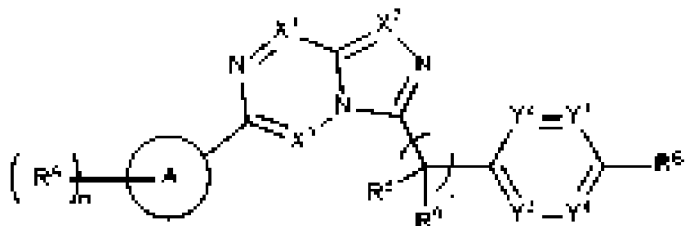
где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -ОН, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-6</sub> алкокси, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

m равно 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представлено формулой (Ia):



Формула (Ia)

где

X<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>1</sup>;

X<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

X<sup>7</sup> представляет собой N или CR<sup>7</sup>;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила,

Y<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>Y1</sup>;

Y<sup>2</sup> представляет собой N или CR<sup>Y2</sup>;

Y<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>Y3</sup>;

Y<sup>4</sup> представляет собой N или CR<sup>Y4</sup>;

каждый из R<sup>Y1</sup>, R<sup>Y2</sup>, R<sup>Y3</sup> и R<sup>Y4</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила;

каждый из R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, необязательно

замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе образуют оксо; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из R<sup>A</sup> независимо выбран из галогена, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>);

R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил;

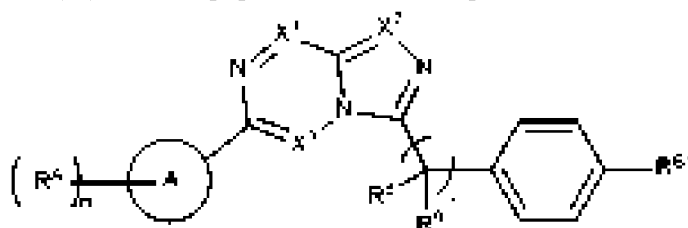
каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>B1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) представленное формулой (Ib) или ее фармацевтически приемлемой солью или сольватом:



Формула (Ib).

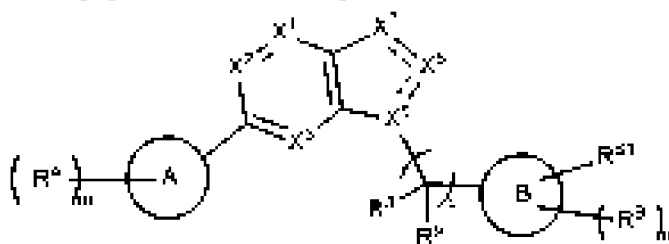
В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib) каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксилалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  гетероалкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib) каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксилалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  гетероалкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib) каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib)  $X^1$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой  $CR^1$ . В некоторых вариантах осуществления  $X^3$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^3$  представляет собой  $CR^3$ . В некоторых вариантах осуществления  $X^7$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^7$  представляет собой  $CR^7$ .

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib) каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила. В некоторых вариантах осуществления соединений формул (I), (Ia) и (Ib) каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода и  $C_1-C_6$  алкила.

В одном аспекте в изобретении предложено соединение, представленное формулой (II), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (II),

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^2$  представляет собой N или  $CR^2$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^5$  представляет собой N или C;

$X^6$  представляет собой N,  $NR^6$ ,  $CR^6$ ,  $C(R^6)_2$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

$X^7$  представляет собой N,  $NR^7$ , O, S,  $CR^7$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

при условии, что: (i) когда  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляют собой N, а  $X^6$  представляет собой  $C(=O)$ , то  $X^7$  представляет собой O, S,  $CR^7$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ , а (ii) когда  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляют собой N, то по меньшей мере один из  $X^6$  и  $X^7$  выбран из O, S,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

$\overline{=}$  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксипалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ , -

CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

В представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

R<sup>B1</sup> представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил; или

R<sup>B1</sup> и один из R<sup>B</sup> на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный бициклический гетероарил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил; или

R<sup>B1</sup> и один из R<sup>B</sup> на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил; или

два R<sup>B</sup> на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II') каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из водорода, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II') каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из водорода и C<sub>1-6</sub> алкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II') каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup>



и  $R^7$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II')  $R^6$  (из  $NR^6$ ) представляет собой водород, -CN, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил или необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II')  $X^6$  представляет собой N,  $NR^{N6}$ ,  $CR^6$ ,  $C(R^6)_2$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ , где  $R^{N6}$  представляет собой водород, -CN, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил или необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II')  $X^6$  представляет собой  $NR^{N6}$ , а  $R^{N6}$  представляет собой водород, -CN, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил или необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II')  $R^7$  (из  $NR^7$ ) представляет собой водород, -CN, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил или необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II')  $X^7$  представляет собой N,  $NR^{N7}$ , O, S,  $CR^7$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ , где  $R^{N7}$  представляет собой водород, -CN, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил или необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II')  $X^7$  представляет собой  $NR^{N7}$ , а  $R^{N7}$  представляет собой водород, -CN, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил или необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил.

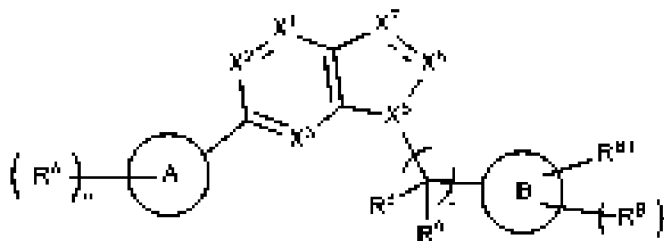
В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II') каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  гетероалкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) или (II') каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода, галогена, -OH,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  гетероалкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (II) или (II') каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, -CN, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно

замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединений формул (II) или (II')  $X^2$  представляет собой N.

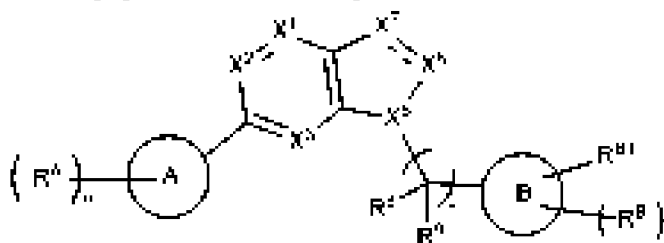
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) имеет структуру формулы (II'),



Формула (II').

В некоторых вариантах осуществления формулы (II')  $X^5$  представляет собой N.

В одном аспекте в изобретении предложено соединение, представленное формулой (II'), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (II')

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^2$  представляет собой N или  $CR^2$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^5$  представляет собой N;

$Z^6$  представляет собой N,  $NR^{N6}$ ,  $CR^6$ ,  $C(R^6)_2$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

$X^7$  представляет собой N,  $NR^{N7}$ , O, S,  $CR^7$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

при условии, что: (i) когда  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляют собой N, а  $X^6$  представляет собой  $C(=O)$ , то  $X^7$  представляет собой O, S,  $CR^7$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ , а (ii) когда  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляют собой N, то по меньшей мере один из  $X^6$  и  $X^7$  выбран из O, S,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

$\overline{=}$  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^{N6}$  и  $R^{N7}$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно

замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила;

каждый из R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбран из водорода, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе образуют оксо; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из R<sup>A</sup> независимо выбран из галогена, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>);

R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил;

каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксилалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-6</sub> карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

B представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

R<sup>B1</sup> представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

каждый R<sup>B</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно

замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил; или

R<sup>B1</sup> и один из R<sup>B</sup> на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный бициклический гетероарил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил; или

R<sup>B1</sup> и один из R<sup>B</sup> на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил; или

два R<sup>B</sup> на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил;

m равно 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) и формулы (II')

X<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> представляет собой N или CR<sup>2</sup>;

X<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

X<sup>5</sup> представляет собой N;

X<sup>6</sup> представляет собой N, NR<sup>6</sup>, CR<sup>6</sup>, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O) или C(=S);

X<sup>7</sup> представляет собой N, NR<sup>7</sup>, O, S, CR<sup>7</sup>, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O) или C(=S);

при условии, что: (i) когда X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> представляют собой N, а X<sup>6</sup> представляет собой C(=O), то X<sup>7</sup> представляет собой O, S, CR<sup>7</sup>, C(=O) или C(=S), а (ii) когда X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> представляют собой N, то по меньшей мере один из X<sup>6</sup> и X<sup>7</sup> выбран из O, S, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O) или C(=S);

--- представляет собой одинарную связь или двойную связь;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила,

где алкил, гетероалкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, амина, оксо, -OH, -NO<sub>2</sub>, -CN и C<sub>1-3</sub> алкоксила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил,

где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ,

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , оксо, amino,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкоксила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , amino,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил,

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ , amino,  $-NO_2$ , оксо,  $C_{1-6}$  алкокси,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  aminoалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

В представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

$R^{B1}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , amino, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , amino, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила; или

$R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный бициклический гетероарил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил;

где фенил, нафтил, гетероарил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -ОН, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-6</sub> алкокси, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила; или

R<sup>B1</sup> и один из R<sup>B</sup> на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил,

где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -ОН, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-6</sub> алкокси, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила; или

два R<sup>B</sup> на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил или необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил,

где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -ОН, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-6</sub> алкокси, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0 или 1.

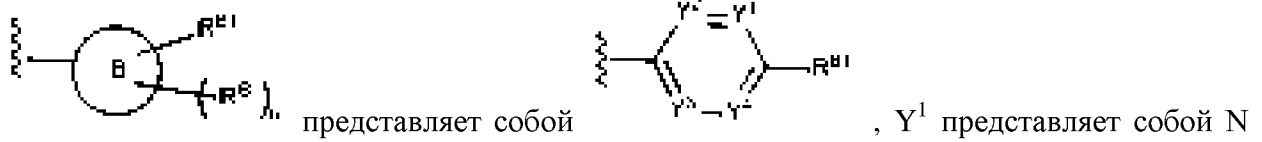
В некоторых вариантах осуществления формулы (II) и (II') X<sup>6</sup> представляет собой NR<sup>N6</sup>, а R<sup>N6</sup> представляет собой водород, -CN, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил или необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил. В некоторых вариантах осуществления формулы (II) и (II') X<sup>7</sup> представляет собой NR<sup>N7</sup>, а R<sup>N7</sup> представляет собой водород, -CN, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил или необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (II) и (II') каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, галогена, ОН, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> aminoалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-6</sub> карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила.

В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере два из X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> представляют собой N. В некоторых вариантах осуществления по меньшей мере один из X<sup>6</sup> или X<sup>7</sup> представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления, когда X<sup>2</sup> представляет собой N и X<sup>5</sup> представляет собой N, а каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub> алкил.

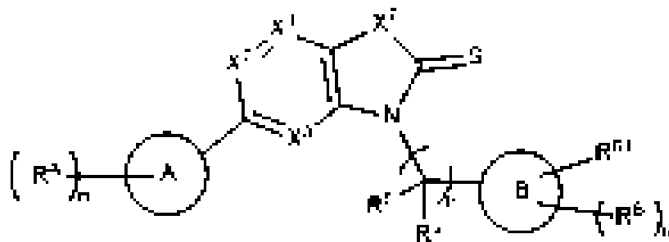
В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II) или (II')



или  $CR^{Y^1}$ ;  $Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y^2}$ ;  $Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y^3}$ ;  $Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y^4}$ ; и каждый из  $R^{Y^1}$ ,  $R^{Y^2}$ ,  $R^{Y^3}$  и  $R^{Y^4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила.

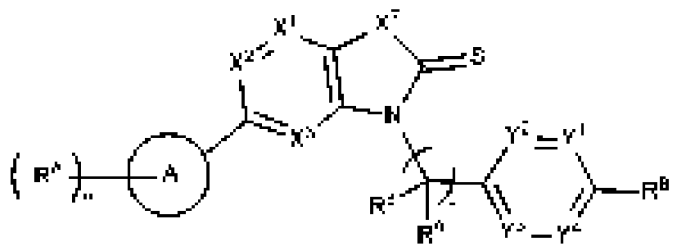
В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II) или (II')  $X^1$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^2$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^3$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^5$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^6$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^7$  представляет собой N.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (IIIa):



Формула (IIIa)

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (IIIa-1):



Формула (IIIa-1),

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^2$  представляет собой N или  $CR^2$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^7$  представляет собой  $NR^7$ , O, S,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$



алкинила,

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил,

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

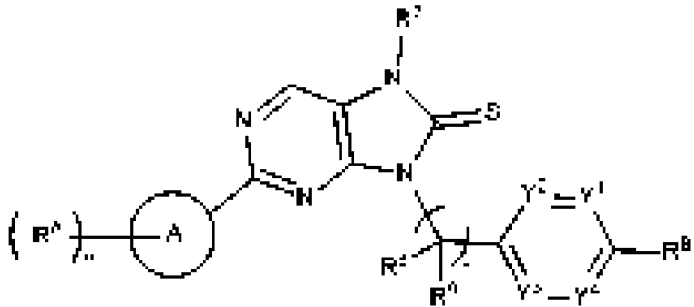
$R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

$m$  равно 1, 2, 3 или 4; и

$r$  равно 0 или 1.

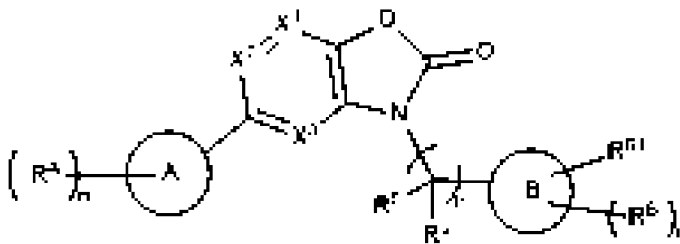
В некоторых вариантах осуществления формулы (IIa-1) и (II')  $Z^7$  представляет собой  $NR^{N7}$ , а  $R^{N7}$  представляет собой водород, -CN, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил или необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (IIa-1a):



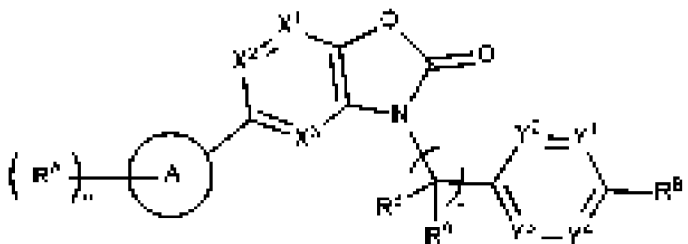
Формула (IIa-1a).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (IIb):



Формула (IIb).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (IIb-1):



Формула (IIb-1),

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^2$  представляет собой N или  $CR^2$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

при условии, что по меньшей мере один из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  представляет собой N;

каждый из  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^3$  независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$

гетероалкила, обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , обязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, обязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , обязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, обязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , обязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, обязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, обязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, обязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, обязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, обязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, обязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, обязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, обязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, обязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, обязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, обязательно замещенный фенил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, обязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, обязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или обязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, амино,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

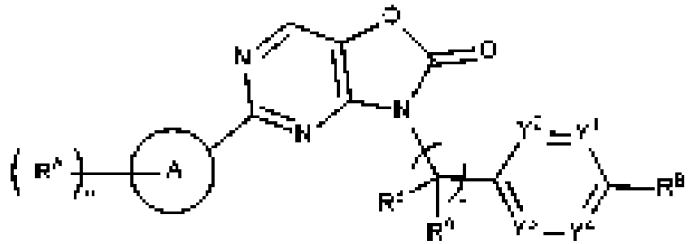
$R^{B1}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , обязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, обязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, обязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, обязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ , -

$C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

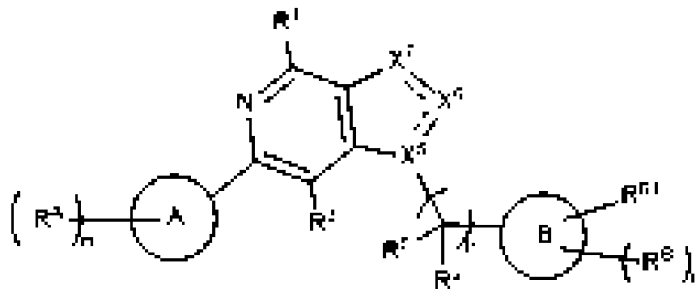
r равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (IIb-1a)



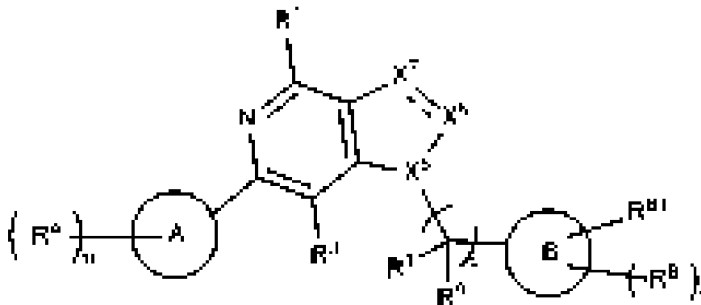
Формула (IIb-1a).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIc):



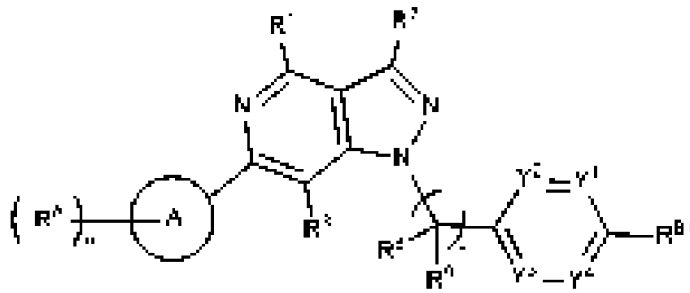
Формула (IIc).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (IIc')



Формула (IIc').

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (IIc-1):



Формула (Пс-1),

где

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$

циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

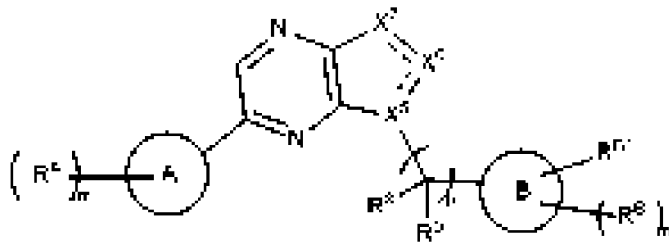
каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

$R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

$m$  равно 1, 2, 3 или 4; и

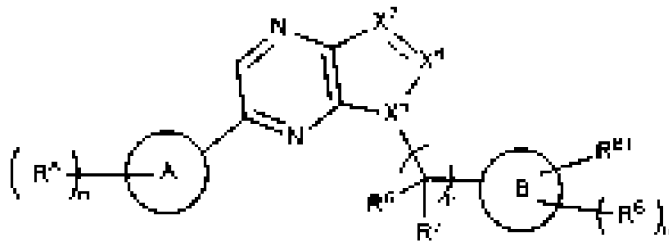
$p$  равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (II<sub>d</sub>):



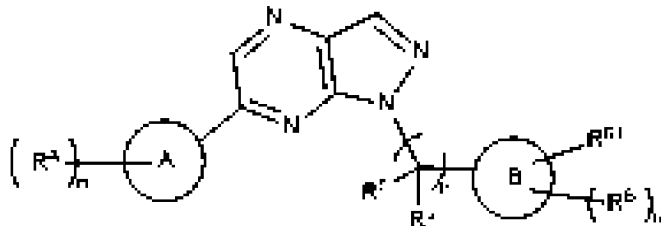
Формула (II<sub>d</sub>).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (II<sub>d</sub>'):



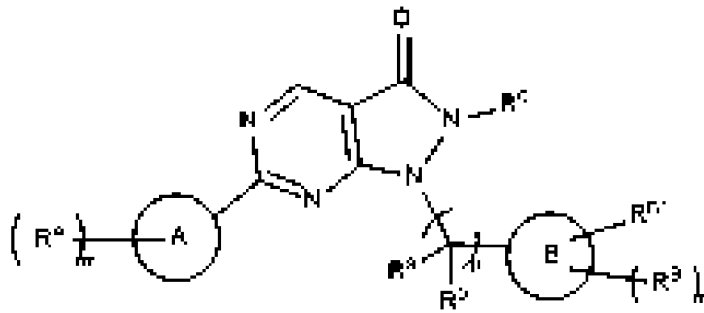
Формула (II<sub>d</sub>').

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (II<sub>d</sub>-1):



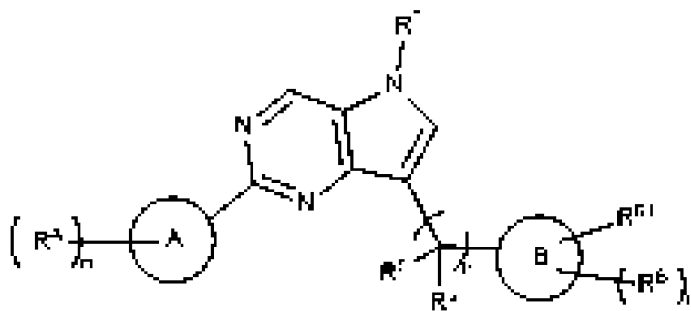
Формула (II<sub>d</sub>-1).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (IIe):



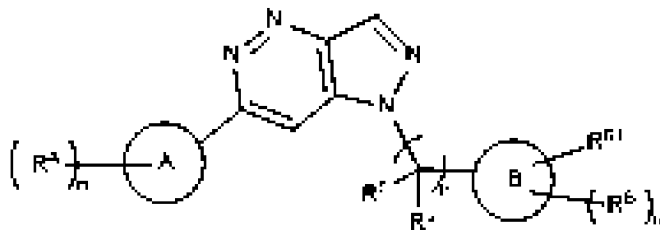
Формула (IIe).

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) имеет структуру формулы (IIf):



Формула (IIf).

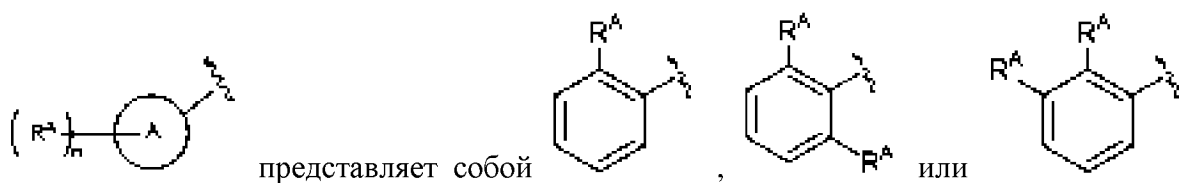
В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) или (II') имеет структуру формулы (IIg):



Формула (IIg).

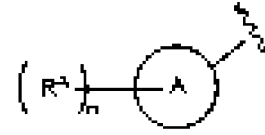
=

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (II), (IId-1), (IIe), (IIf) или (IIg) кольцо A представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления

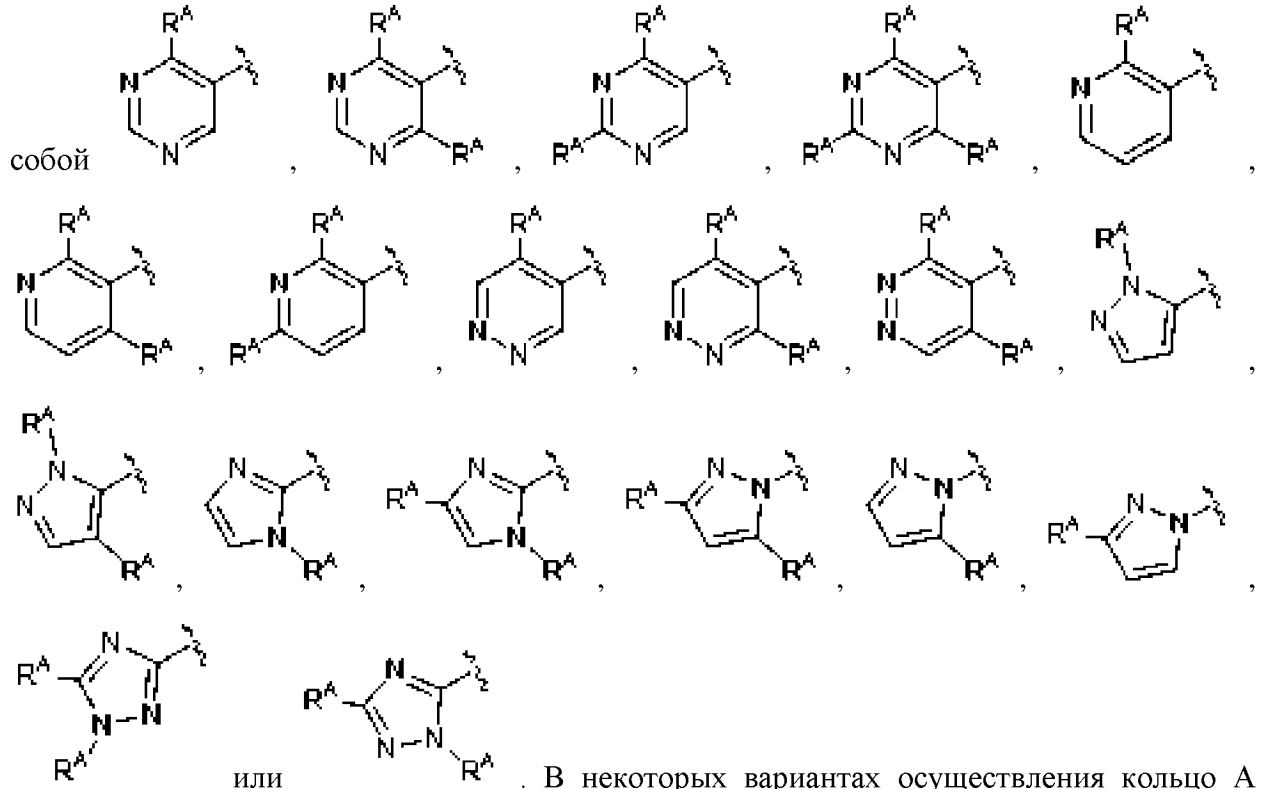


В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой нафтил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A

представляет собой пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, триазин, имидазол, пиразол, триазол, оксазол, изоксазол или тиофен. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой пиридин. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой



пиримидин. В некоторых вариантах осуществления



представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой конденсированный 5-6, 6-6 или 6-5 бициклический гетероарил.

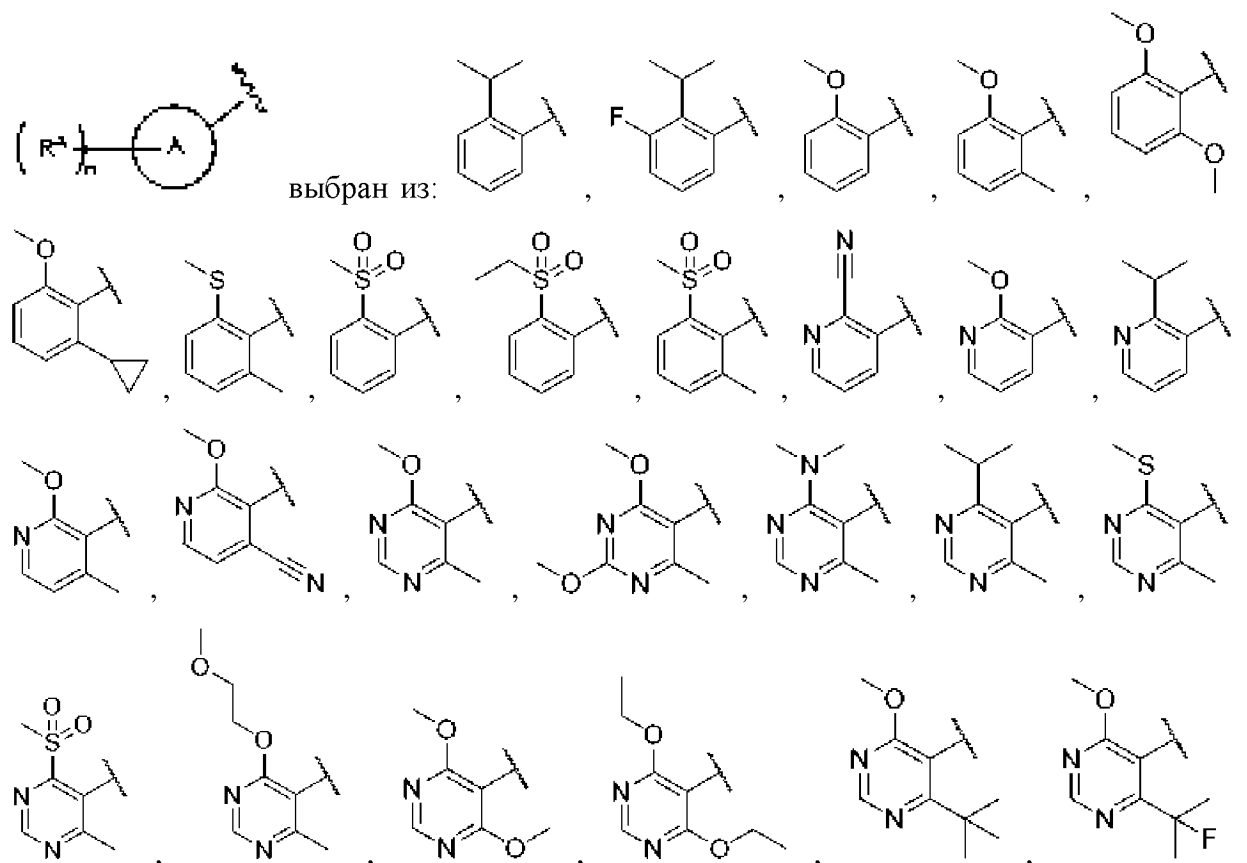
В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-1a), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-1a), (IIIc), (IIIc-1), (IIId), (IIIc'), (IIId'), (IIId-1), (IIIe), (IIIf) или (IIIg)  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-\text{NO}_2$ , оксо,  $-\text{CN}$ , необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})_2\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  независимо выбран из  $-\text{NO}_2$ , оксо,  $-\text{CN}$ , необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкинила, необязательно

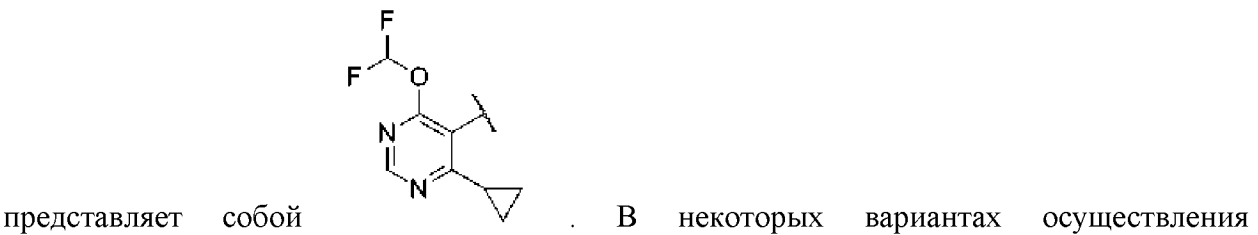
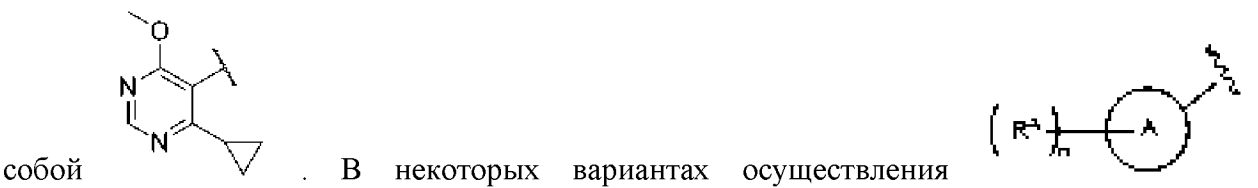
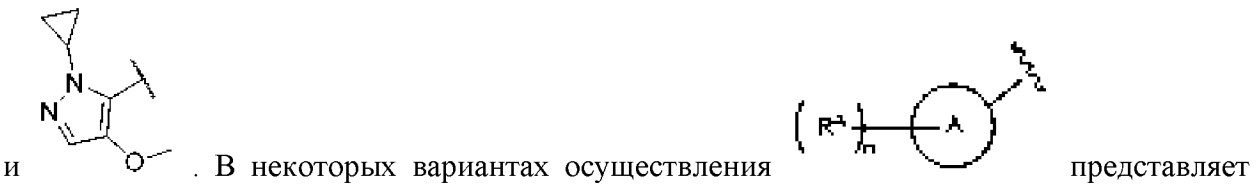
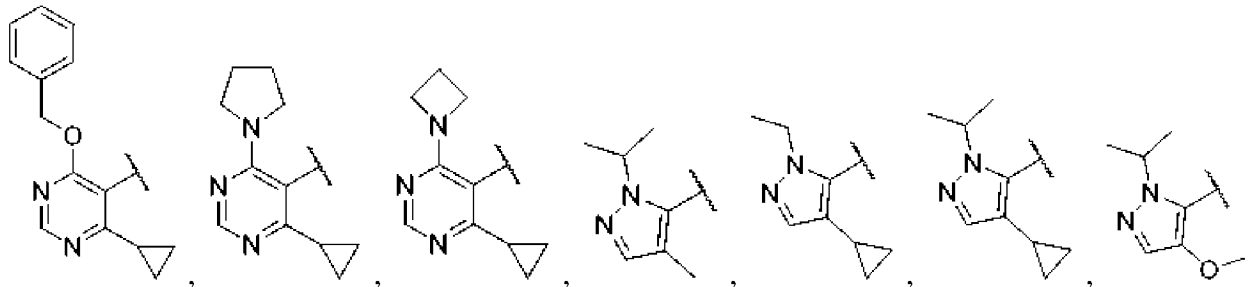
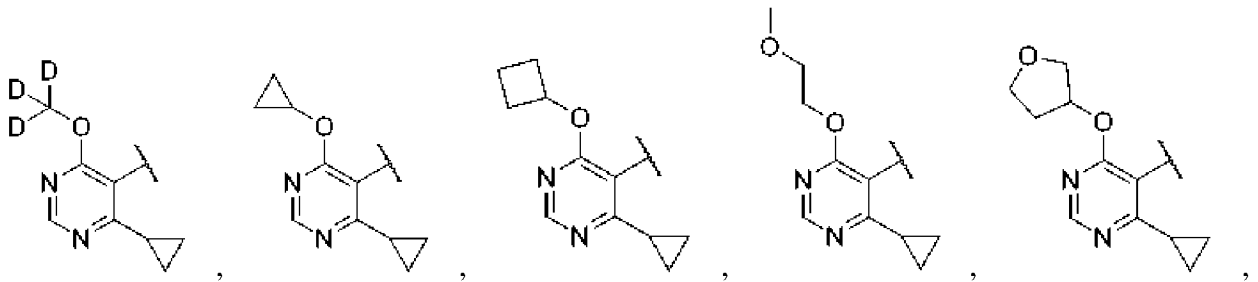
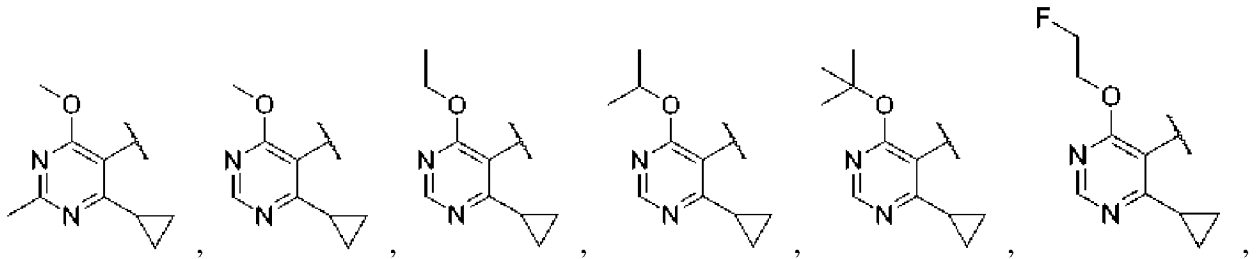
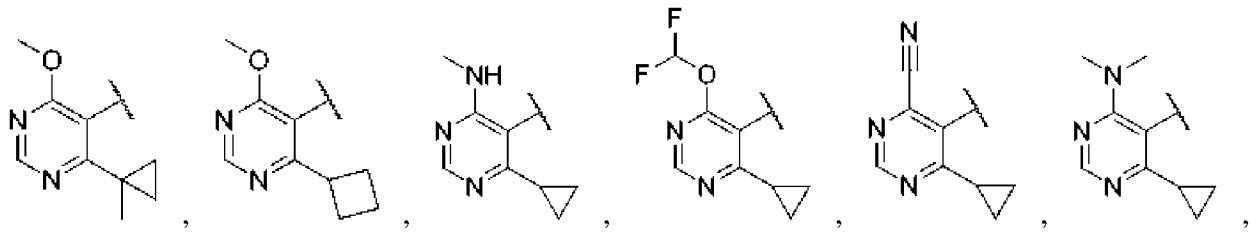


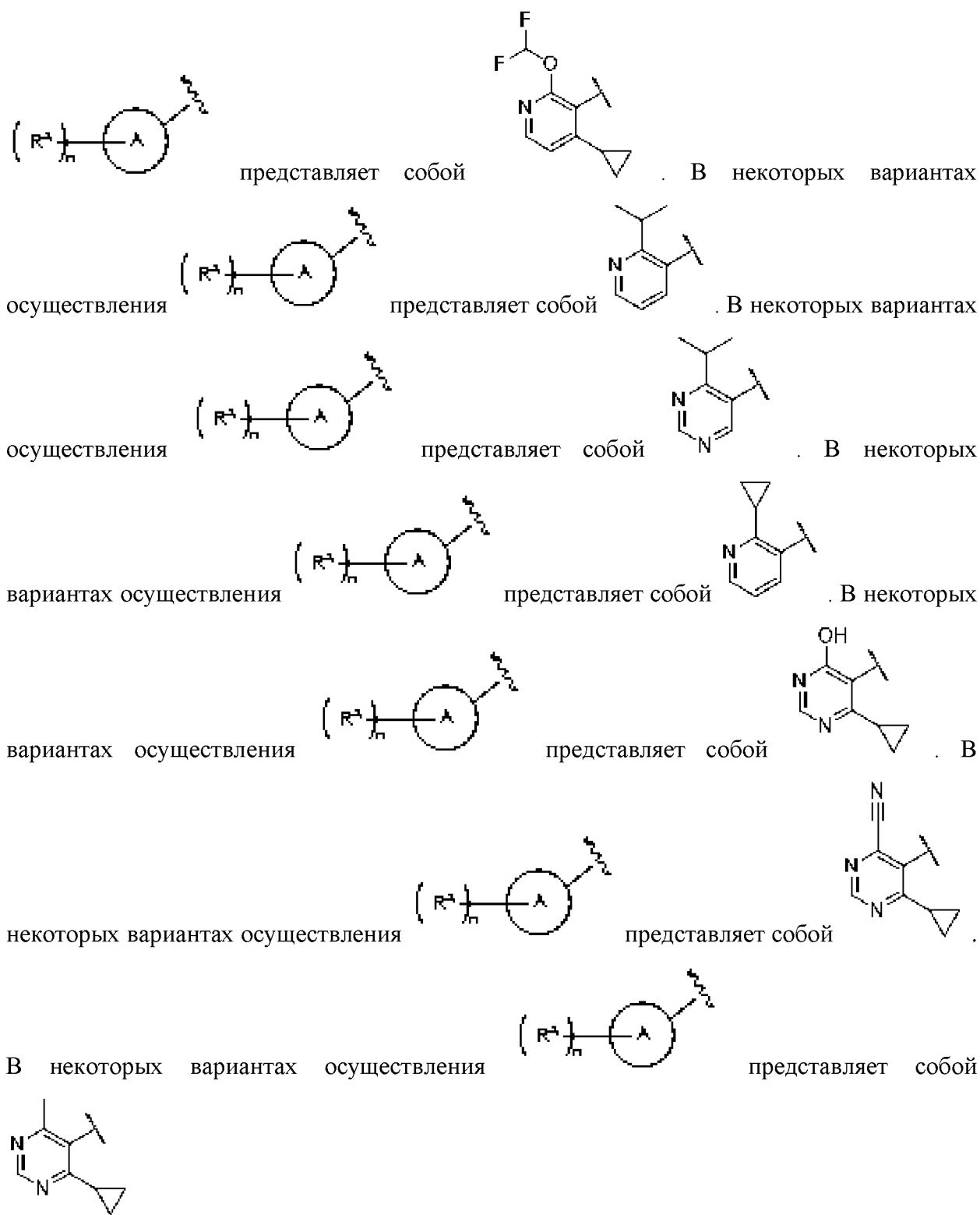
замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ .

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-1a), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-1a), (IIIc), (IIIc-1), (IIId), (IIIc'), (IIId'), (IIId-1), (IIIe), (IIIf) или (IIIg)  $R^A$  независимо замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , amino,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкоксила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , amino,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  независимо выбран из  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ .

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIIc'), (IIId'), (IIIa), (IIIa-1), (IIIa-1a), (IIIb), (IIIb-1), (IIIb-1a), (IIIc), (IIIc-1), (IIId), (IIId-1), (IIIe), (IIIf) или (IIIg)







В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIe), (IIf) или (IIg)  $p$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $p$  равно 0.

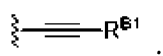
В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIe), (IIf) или (IIg) каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена, -CN, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно

замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, -CN, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg) В представляет собой кольцо. В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg) кольцо В представляет собой фенил или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин или триазин.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg) В представляет собой изостер фенила. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой кубан. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой

 и n равно 0. В некоторых вариантах осуществления

представляет собой .



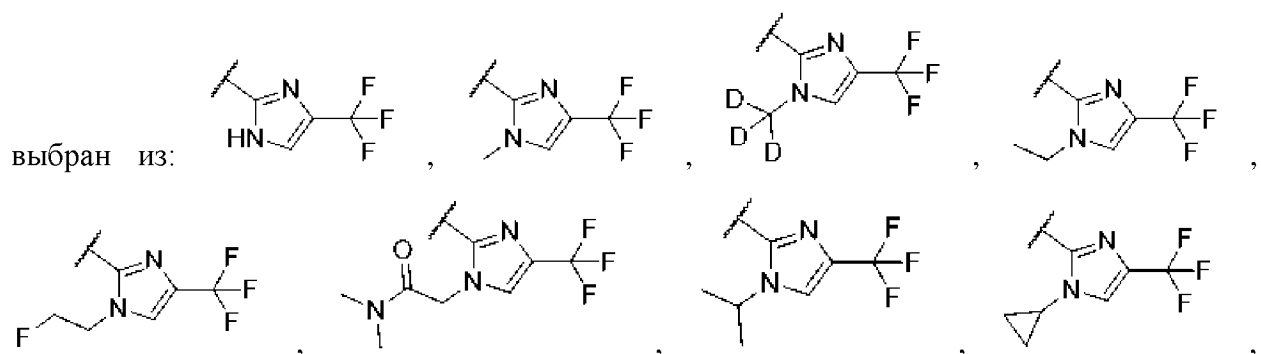
В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg)  $R^{B1}$  представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -

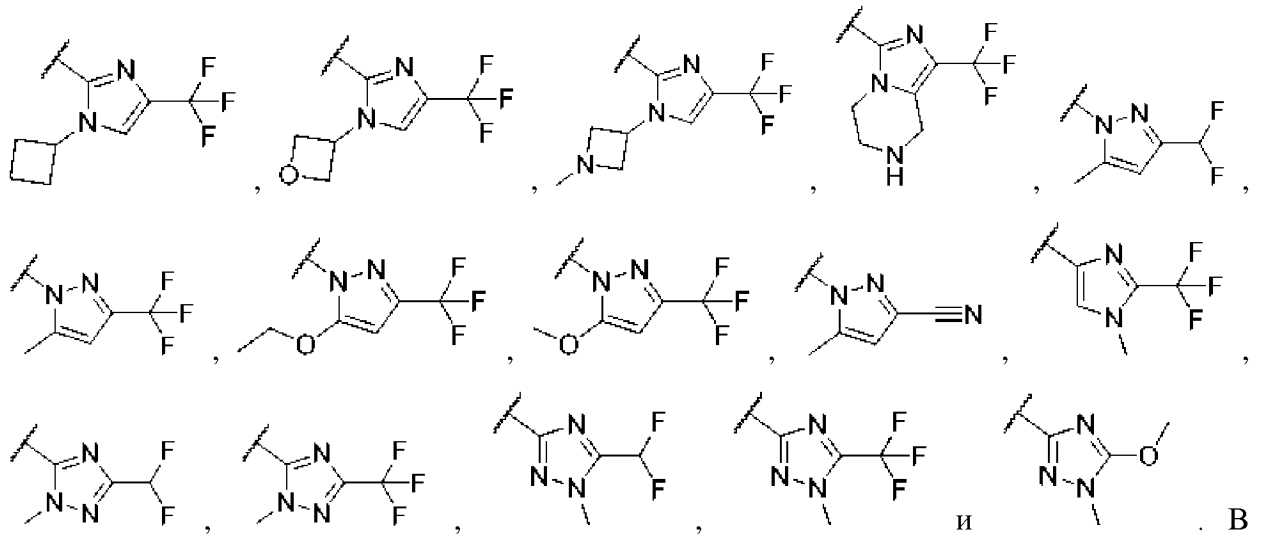
$N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный моноциклический 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой  $C_3$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой  $C_5$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой  $C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой  $C_3$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой  $C_5$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой  $C_6$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIe), (IIe) или (IIg)  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный моноциклический гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, O, S и P. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой имидазол, пиразол, триазол или тетразол, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный конденсированный 5-6, 6-6 или 6-5 гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ , -

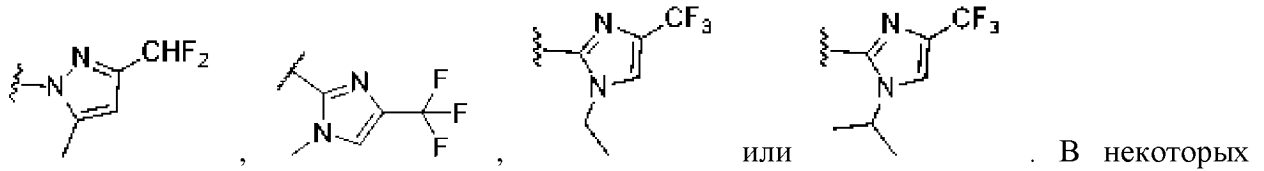
$N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , amino, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{11}$ ,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  галогеналкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  аминоалкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гидроксиалкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила и необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{11}$ ,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  галогеналкила,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  аминоалкила,  $C_{1-3}$  гидроксиалкила, необязательно замещенного  $C_{1-4}$  гетероалкила (например,  $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ), необязательно замещенного  $C_{3-6}$  циклоалкила и необязательно замещенного  $C_{2-5}$  гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  галогеналкила,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  аминоалкила,  $C_{1-3}$  гидроксиалкила,  $C_{3-6}$  циклоалкила и  $C_{2-5}$  гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  необязательно замещен одним или более заместителями (например, 1, 2 или 3), независимо выбранными из  $C_{1-3}$  галогеналкила и  $C_{1-3}$  алкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  замещен  $-OR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  замещен  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  замещен оксо. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  замещен  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  замещен необязательно замещенным  $C_{1-6}$  галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  замещен необязательно замещенным  $C_{1-6}$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  замещен необязательно замещенным  $C_{1-6}$  аминоалкилом.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg)  $R^{B1}$

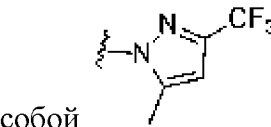




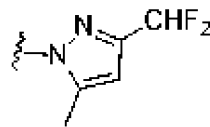
некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой



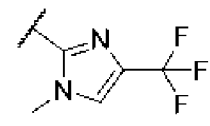
вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой



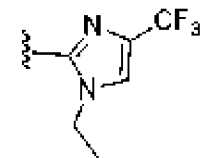
осуществления  $R^{B1}$  представляет собой



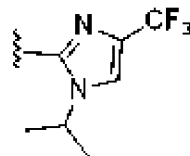
осуществления  $R^{B1}$  представляет собой



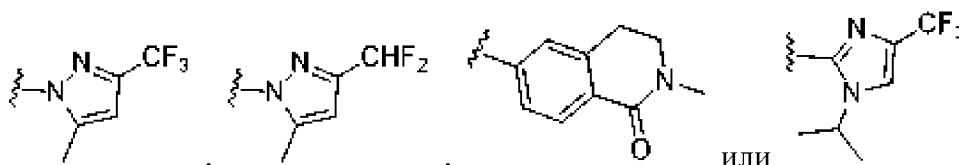
осуществления  $R^{B1}$  представляет собой



осуществления  $R^{B1}$  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg)  $R^{B1}$



представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg)  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный бициклический гетероарил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный моноциклический гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg)  $R^B$  представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления два  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный  $C_{3-6}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-5}$  гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg)  $n$  равно 0.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1)  $X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ . В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^1$  представляет собой  $CR^1$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a)  $X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ . В некоторых вариантах осуществления  $X^3$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^3$  представляет собой  $CR^3$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1) или (IIg)  $X^7$  представляет собой



N или  $CR^7$ . В некоторых вариантах осуществления  $X^7$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $X^7$  представляет собой  $CR^7$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg)  $\text{---}$  представляет собой одинарную связь или двойную связь. В некоторых вариантах осуществления  $\text{---}$  представляет собой одинарную связь. В некоторых вариантах осуществления  $\text{---}$  представляет собой двойную связь.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg) каждый из  $R^1$ ,  $R^2$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-OR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-SR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $-N(R^{12})_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-OR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-SR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $-N(R^{12})_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой  $-OR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой  $-SR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой  $-N(R^{12})_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В

некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил.

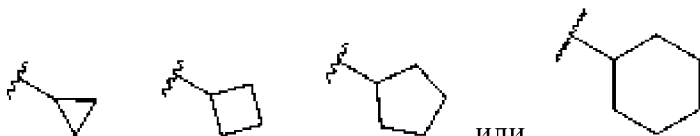
В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIF) или (IIg) каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена, -CN, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, -CN, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой -CN. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой -CN. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил.

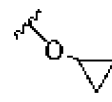
В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIF) или (IIg) кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой нафтил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'),

(IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIF) или (IIg) каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо, CN, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  независимо выбран из  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из галогена, OH,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкоксила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  гетероалкила и  $C_{3-6}$  циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкоксила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкоксила,  $C_{1-6}$  галогеналкоксила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкоксила и  $C_{3-6}$  циклоалкила, где алкил, алкоксил и циклоалкил необязательно замещены одним или более галогенами (например, 1-3 атомами фтора). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^A$  независимо выбран из метила, этила, пропила, бутила,  $-O$ -метила,  $-O$ -этила,  $-O$ -пропила,  $-O$ -бутила, циклопропила, CN, OH,  $-O-CHF_2$ ,  $-O-CH_2F$ ,  $CHF_2$ ,  $CH_2F$  и  $CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой CN. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-3}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой метил, этил, пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$  или  $-CH_2CH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой

необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой optionally замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой optionally замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой optionally замещенный  $C_{3-6}$  циклоалкил, например, циклопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой optionally замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой optionally замещенный  $C_{2-5}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-OR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-O-C_{1-3}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2OMe$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-OC(CH_3)_3$  или  $-OCH_2CH_2OCH_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-OCH_3$ . В некоторых вариантах

осуществления  $R^A$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-SR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-C(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $C(O)OR^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-OC(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-S(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-S(O)_2R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIF) или (IIg)  $R^{11}$  представляет собой водород, optionally замещенный  $C_{1-6}$  алкил, optionally замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, optionally замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, optionally замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, optionally замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил,

необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-3</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой метил, этил, пропил, *изо*-пропил, *н*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>11</sup> представляет собой необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg) каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -OH, -NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIf) или (IIg) каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R<sup>12</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R<sup>12</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления R<sup>12</sup> представляет

собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  гидроксиалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{3-6}$  карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой 3-6-членный гетероцикл, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, оксо, амино,  $-NO_2$ , CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой оксо. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой амино. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой CN. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой  $C_{1-6}$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой  $C_{1-6}$  галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (Iie), (IIf) или (IIg) В представляет собой 6-членный гетероарил или изостер фенила. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо В представляет собой изостеру фенила. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой кубан. В некоторых вариантах осуществления В представляет собой  $\text{---}\equiv\text{---}$  и n равно 0. В некоторых вариантах осуществления



В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (Iie), (IIf) или (IIg)  $R^{B1}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,



представляет собой  $-S(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой  $-S(O)_2R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный нафтил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный моноциклический гетероарил замещен  $-CN$ , необязательно замещенным  $C_{1-6}$  алкилом, необязательно замещенным  $C_{1-6}$  гетероалкилом, необязательно замещенным  $C_{3-8}$  циклоалкилом, необязательно замещенным  $C_{2-7}$  гетероциклоалкилом или  $-OR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенный бициклический гетероарил замещен  $-CN$ , необязательно замещенным  $C_{1-6}$  алкилом, необязательно замещенным  $C_{1-6}$  гетероалкилом, необязательно замещенным  $C_{3-8}$  циклоалкилом, необязательно замещенным  $C_{2-7}$  гетероциклоалкилом или  $-OR^{11}$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId-1), (IIE), (IIe), (IIe') или (IIg)  $R^B$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-OR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-SR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-C(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $C(O)OR^{12}$ . В некоторых вариантах



осуществления  $R^B$  представляет собой  $-OC(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-S(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-S(O)_2R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный нафтил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления замещенный бициклический гетероарил замещен галогеном,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , амино, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксилем,  $C_{1-3}$  алкилом или  $C_{1-3}$  галогеналкилом. В некоторых вариантах осуществления замещенный бициклический гетероарил замещен галогеном. В некоторых вариантах осуществления замещенный бициклический гетероарил замещен  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления замещенный бициклический гетероарил замещен  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления замещенный бициклический гетероарил замещен амино. В некоторых вариантах осуществления замещенный бициклический гетероарил замещен оксо. В некоторых вариантах осуществления замещенный бициклический гетероарил замещен  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления замещенный бициклический гетероарил замещен  $C_{1-3}$  алкоксилем. В некоторых вариантах осуществления замещенный бициклический гетероарил замещен  $C_{1-3}$  алкилом. В некоторых вариантах осуществления замещенный бициклический гетероарил замещен  $C_{1-3}$  галогеналкилом.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (Iie), (IIf) или (IIg)  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный бициклический гетероарил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

необязательно замещенный нафтил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют обязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют обязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют обязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на соседних атомах вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют обязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIF) или (IIg)  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или обязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  и один из  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IId-1), (IIE), (IIF) или (IIg) два из  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или обязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления два  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления два  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил.

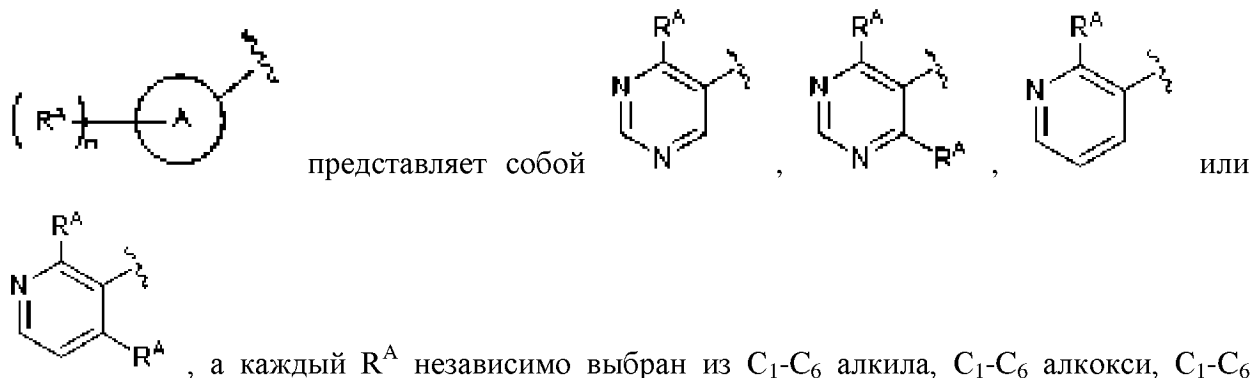
В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIF) или (IIg)  $m$  равно 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 3. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 4.

В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIF) или (IIg)  $n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 3. В некоторых вариантах осуществления  $n$  равно 4.

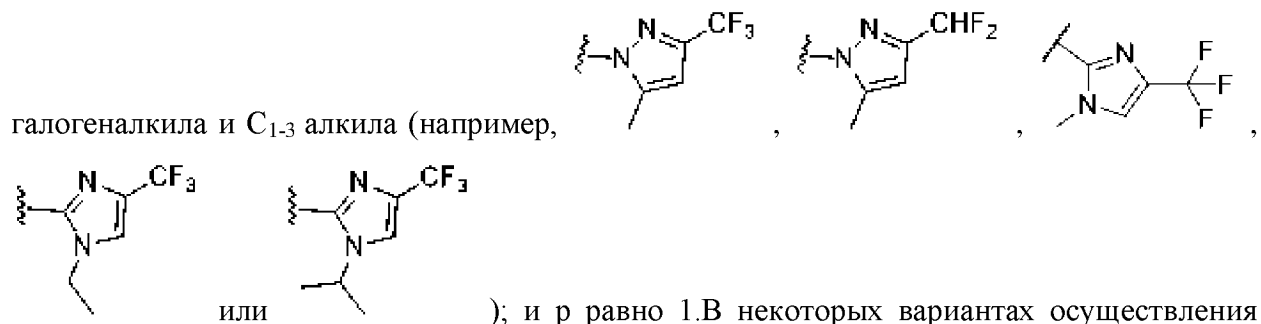
В некоторых вариантах осуществления соединения формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIc'), (IId'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIE), (IIF) или (IIg)  $p$  равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления  $p$  равно 0. В некоторых

вариантах осуществления  $p$  равно 1.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (Ib)  $X^1$  представляет собой  $CR^1$ ;  $X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;  $X^7$  представляет собой  $CR^7$ ; каждый  $R^1$  и  $R^3$  представляет собой водород; каждый из  $R^8$  и  $R^9$  представляет собой водород;

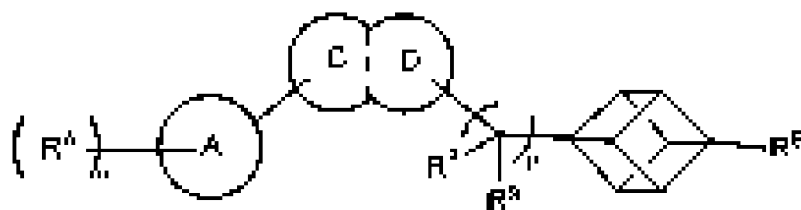


$R^{B1}$  представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из  $C_1$ - $3$



В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^A$  независимо представляет собой OH,  $C_1$ - $3$  алкил,  $-OCH_3$ ,  $C_1$ - $3$  галогеналкил или  $C_3$ - $C_6$  циклоалкил (например, циклопропил). В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^A$  независимо представляет собой OH,  $-OCH_3$ ,  $C_1$ - $3$  алкил,  $C_1$ - $3$  галогеналкил или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^A$  независимо представляет собой  $C_1$ - $3$  алкил,  $C_1$ - $3$  галогеналкил или циклопропил. В некоторых вариантах осуществления  $-OCH_3$  представляет собой  $-OCD_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{B1}$  необязательно замещен 1 или 2 заместителями, выбранными из  $C_1$ - $3$  галогеналкила и  $C_1$ - $3$  алкила.

В одном аспекте в данном документе описано соединение, имеющее структуру формулы (VI), или его соль или сольват:



Формула (VI),

где

кольцо С представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, при этом каждый из фенила или гетероарила является необязательно замещенным;

кольцо D представляет собой ароматический, насыщенный или частично насыщенный 5-членный карбоцикл или гетероцикл, при этом каждый из карбоцикла или гетероцикла является необязательно замещенным;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена, -CN, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо, -CN, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода, галогена, -OH,  $-NO_2$ , -CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino,  $-NO_2$ , -CN,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

$R^B$  представляет собой водород, галоген, -CN,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно

замещенный бициклический гетероарил; или

$m$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

$p$  равно 0 или 1.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо С представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, где

каждый из фенила или гетероарила необязательно замещен 1, 2, 3 или 4  $R^{1C}$ , а каждый  $R^{1C}$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)OR^b$ ,  $-OC(=O)NR^cR^d$ ,  $-SH$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ ,  $-NR^bC(=O)R^a$ ,  $-NR^bC(=O)OR^b$ ,  $-NR^bS(=O)_2R^a$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^cR^d$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{1-6}$ аминоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_2-C_6$ алкинил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещены одним или более  $R^{1Ca}$ ;

кольцо D представляет собой ароматический, насыщенный или частично насыщенный 5-членный карбоцикл или гетероцикл, при этом каждый из карбоцикла или гетероцикла является необязательно замещенным 1, 2, 3, 4 или 5, или 6  $R^{1D}$ , и

каждый  $R^{1D}$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)OR^b$ ,  $-OC(=O)NR^cR^d$ ,  $-SH$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ ,  $-NR^bC(=O)R^a$ ,  $-NR^bC(=O)OR^b$ ,  $-NR^bS(=O)_2R^a$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^cR^d$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{1-6}$ аминоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_2-C_6$ алкинил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещены одним или более  $R^{1Da}$ ;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил, где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, амина,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила; каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо

выбранными из: галогена, -ОН, -NO<sub>2</sub>, оксо, amino, -CN, C<sub>1-6</sub> алкоксила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -ОН, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из R<sup>A</sup> независимо выбран из галогена, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -ОН, -NO<sub>2</sub>, оксо, amino, -CN, C<sub>1-6</sub> алкоксила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил, где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -ОН, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-6</sub> алкокси, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> aminoалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-6</sub> карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>B</sup> представляет собой водород, галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -

$N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил, при этом каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , причем алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , amino,  $-NH(C_{1-6}$  алкила),  $-N(C_{1-6}$  алкила) $_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ гидроксиалкил,  $C_1$ - $C_6$ аминоалкил,  $C_1$ - $C_6$ гетероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил,  $-C_1$ - $C_6$ алкилен-циклоалкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкилен-гетероциклоалкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкилен-арил или  $-C_1$ - $C_6$ алкилен-гетероарил; где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OC_1$ - $C_6$ алкила,  $-S(=O)C_1$ - $C_6$ алкила,  $-S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NHC_1$ - $C_6$ алкила,  $-S(=O)_2N(C_1$ - $C_6$ алкила) $_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_1$ - $C_6$ алкила,  $-N(C_1$ - $C_6$ алкила) $_2$ ,  $-NHC(=O)OC_1$ - $C_6$ алкила,  $-C(=O)C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OC_1$ - $C_6$ алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(C_1$ - $C_6$ алкила) $_2$ ,  $-C(=O)NHC_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ гидроксиалкила,  $C_1$ - $C_6$ аминоалкила или  $C_1$ - $C_6$ гетероалкила;

каждый  $R^b$  независимо представляет собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкил,  $C_1$ - $C_6$ гидроксиалкил,  $C_1$ - $C_6$ аминоалкил,  $C_1$ - $C_6$ гетероалкил,  $C_2$ - $C_6$ алкенил,  $C_2$ - $C_6$ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил,  $-C_1$ - $C_6$ алкилен-циклоалкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкилен-гетероциклоалкил,  $-C_1$ - $C_6$ алкилен-арил или  $-C_1$ - $C_6$ алкилен-гетероарил; где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-OC_1$ - $C_6$ алкила,  $-S(=O)C_1$ - $C_6$ алкила,  $-S(=O)_2C_1$ - $C_6$ алкила,  $-S(=O)_2NH_2$ ,  $-S(=O)_2NH$   $C_1$ - $C_6$ алкила,  $-S(=O)_2N(C_1$ - $C_6$ алкил) $_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHC_1$ - $C_6$ алкила,  $-N(C_1$ - $C_6$ алкил) $_2$ ,  $-NHC(=O)OC_1$ - $C_6$ алкила,  $-C(=O)C_1$ - $C_6$ алкила,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OC_1$ - $C_6$ алкила,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)N(C_1$ - $C_6$ алкил) $_2$ ,  $-C(=O)NHC_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ алкила,  $C_1$ - $C_6$ галогеналкила,  $C_1$ - $C_6$ гидроксиалкила,  $C_1$ - $C_6$ аминоалкила или  $C_1$ - $C_6$ гетероалкила;

каждый  $R^c$  и  $R^d$  независимо представляют собой водород,  $C_1$ - $C_6$ алкил,  $C_1$ -

C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>аминоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкиленциклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-гетероциклоалкил, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-арил или -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкилен-гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более из оксо, галогена, -CN, -ОН, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -S(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -NHC(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C(=O)ОН, -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил)<sub>2</sub>, -C(=O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>аминоалкила или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гетероалкила;

или R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более из оксо, галогена, -CN, -ОН, -OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -S(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -S(=O)<sub>2</sub>N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила)<sub>2</sub>, -NHC(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C(=O)ОН, -C(=O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила)<sub>2</sub>, -C(=O)NHC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>аминоалкила или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гетероалкила;

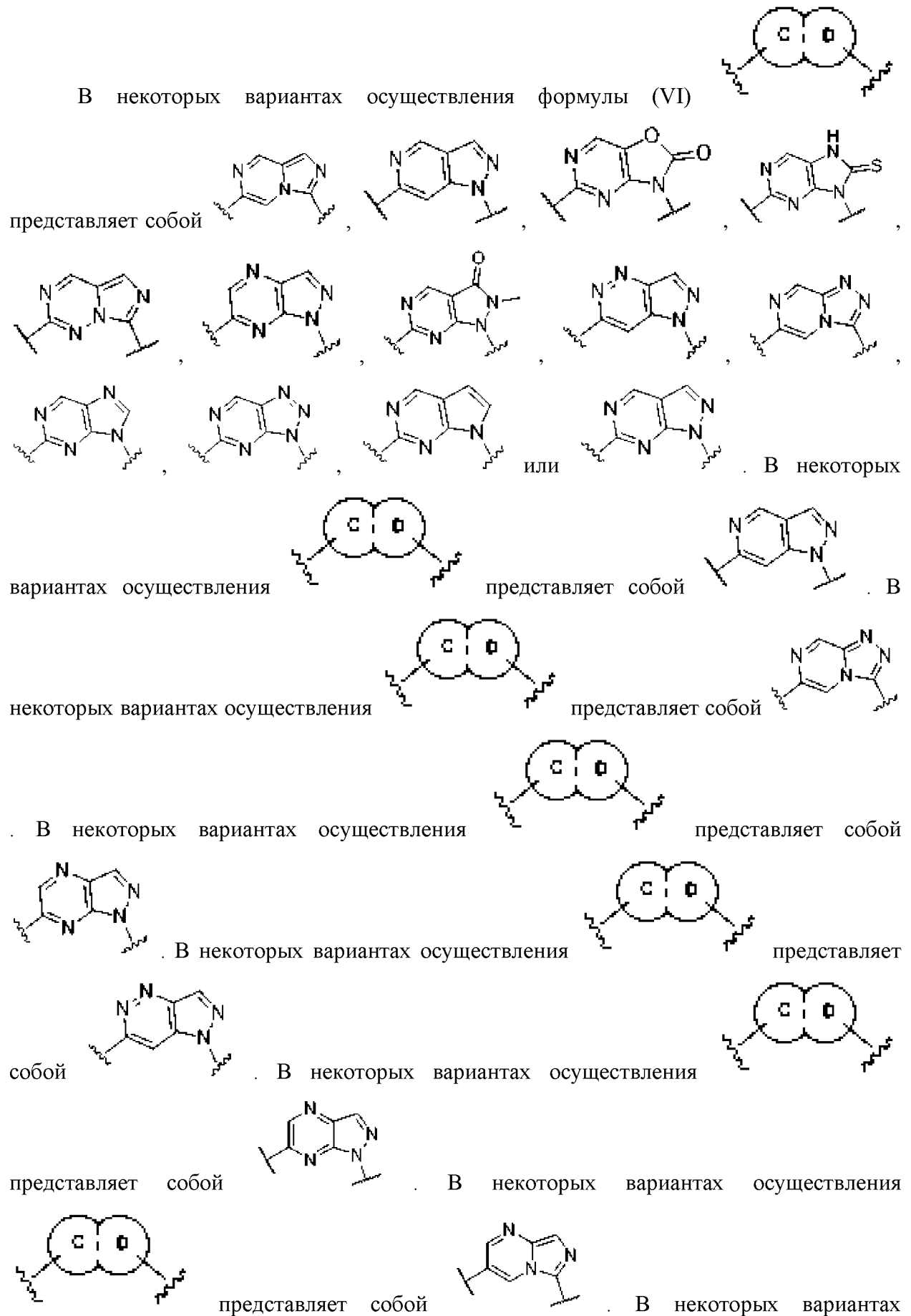
каждый R<sup>1Ca</sup> и R<sup>1Da</sup> независимо представляет собой галоген, -CN, -NO<sub>2</sub>, -ОН, -OR<sup>a</sup>, -OC(=O)R<sup>a</sup>, -OC(=O)OR<sup>b</sup>, -OC(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, -SH, -SR<sup>a</sup>, -S(=O)R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, -NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)R<sup>a</sup>, -NR<sup>b</sup>C(=O)OR<sup>b</sup>, -NR<sup>b</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -C(=O)R<sup>a</sup>, -C(=O)OR<sup>b</sup>, -C(=O)NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гидроксиалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>аминоалкил, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>гетероалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; m равно 1, 2, 3 или 4; и p равно 0 или 1.

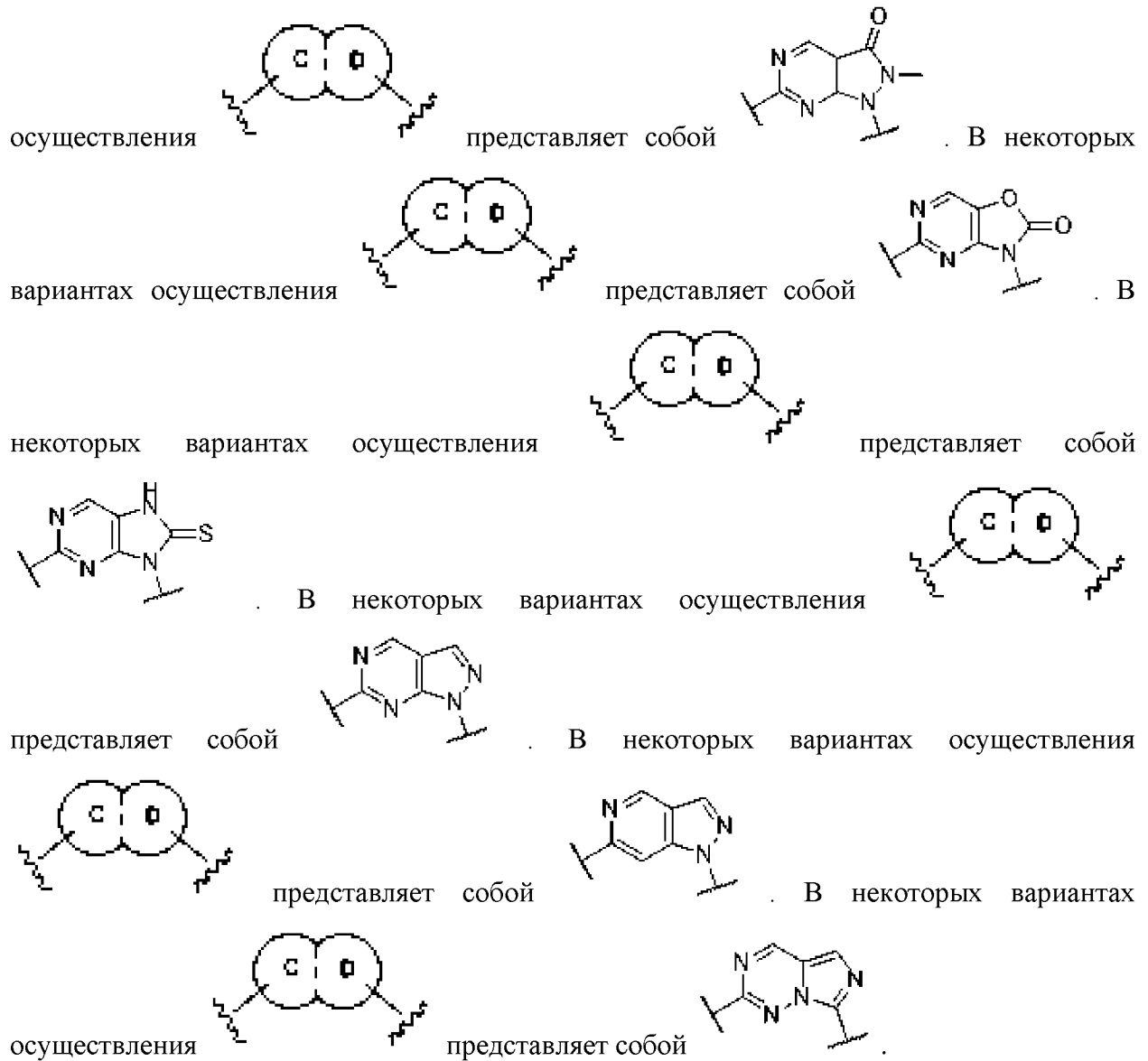
В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо С представляет собой 6-членный гетероарил и кольцо D представляет собой 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой 6-членный гетероарил, а кольцо D представляет собой 5-членный гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксиалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-6</sub> карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила.

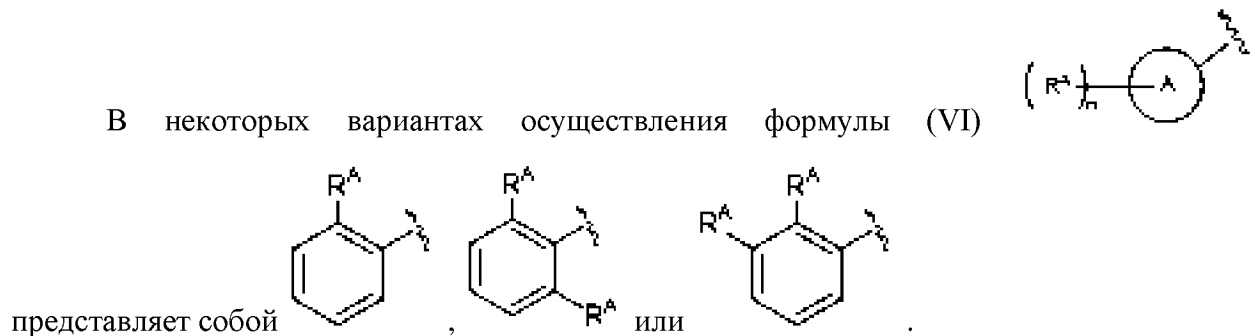
В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) каждое из кольца С и кольца D независимо необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из галогена, -CN, -OR<sup>a</sup>, -SH, -SR<sup>a</sup>, -NR<sup>cR<sup>d</sup></sup>, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, и где алкил, гетероалкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino, оксо, -ОН, -NO<sub>2</sub>, -CN и C<sub>1-3</sub> алкоксила.





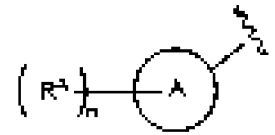


В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо А представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой нафтил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома.

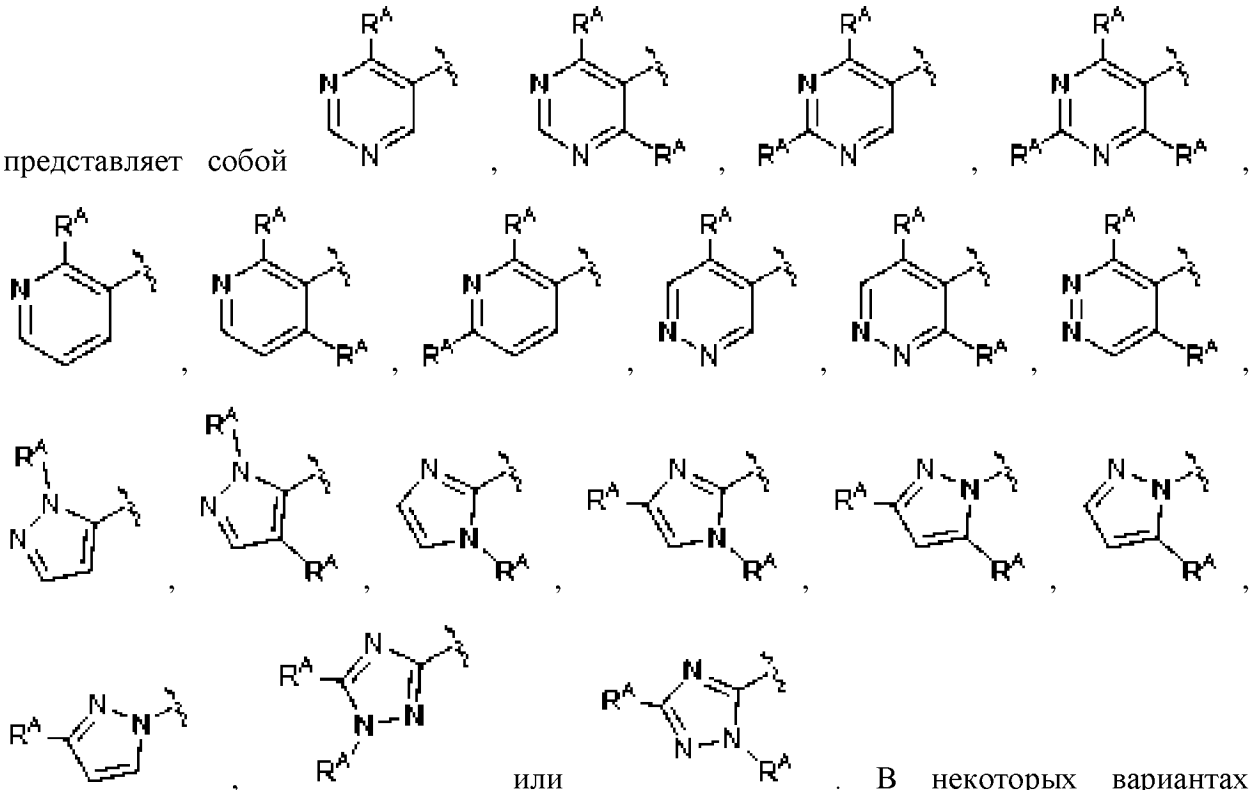


В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо А представляет собой пиридин, пиримидин, пирозин, пиридазин, триазин, имидазол, пиразол, триазол, оксазол,

изоксазол или тиофен. В некоторых вариантах осуществления



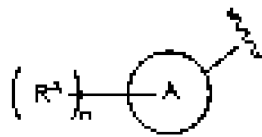
представляет собой



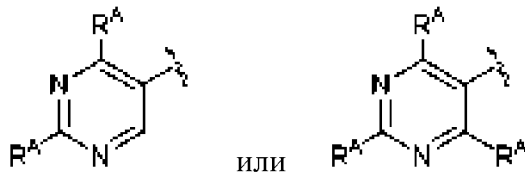
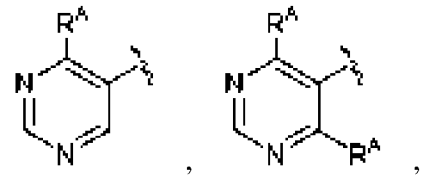
или

В некоторых вариантах

осуществления

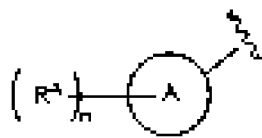


представляет собой

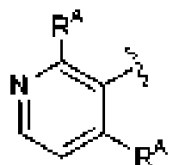
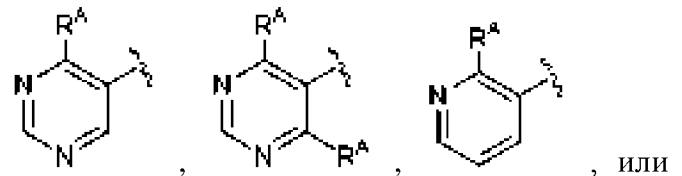


или

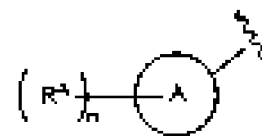
В некоторых вариантах осуществления



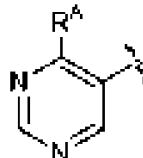
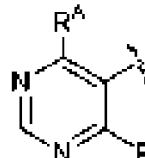
представляет собой

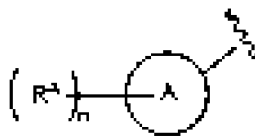
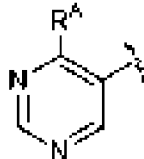


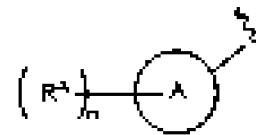
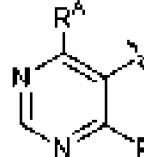
В некоторых вариантах осуществления



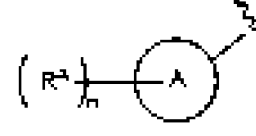
представляет

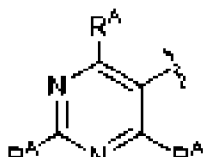

с собой  или  . В некоторых вариантах осуществления

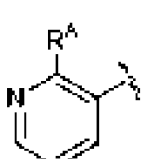
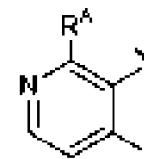
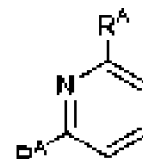
 представляет собой  . В некоторых вариантах

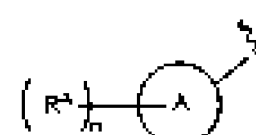
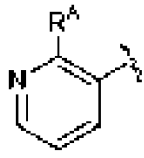
осуществления  представляет собой  . В некоторых

вариантах осуществления  представляет собой  . В

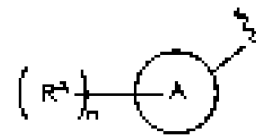
некоторых вариантах осуществления  представляет собой

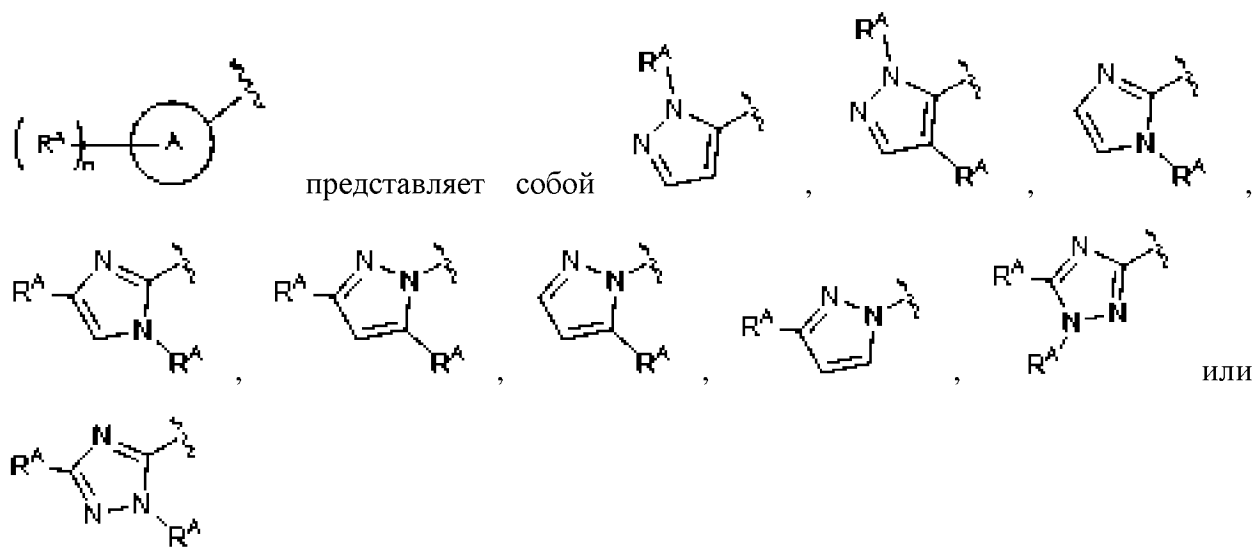
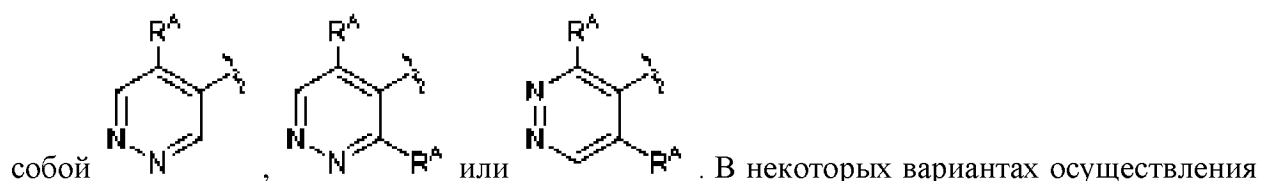
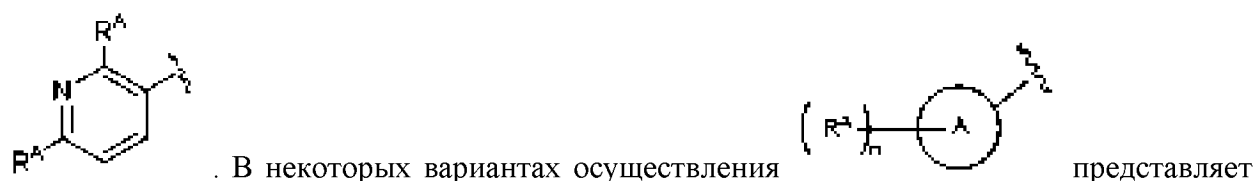
 . В некоторых вариантах осуществления  представляет

с собой ,  или  . В некоторых вариантах

осуществления  представляет собой  . В некоторых

вариантах осуществления  представляет собой  . В

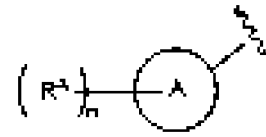
некоторых вариантах осуществления  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо А представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо А представляет собой конденсированный 5-6, 6-6 или 6-5 бициклический гетероарил.

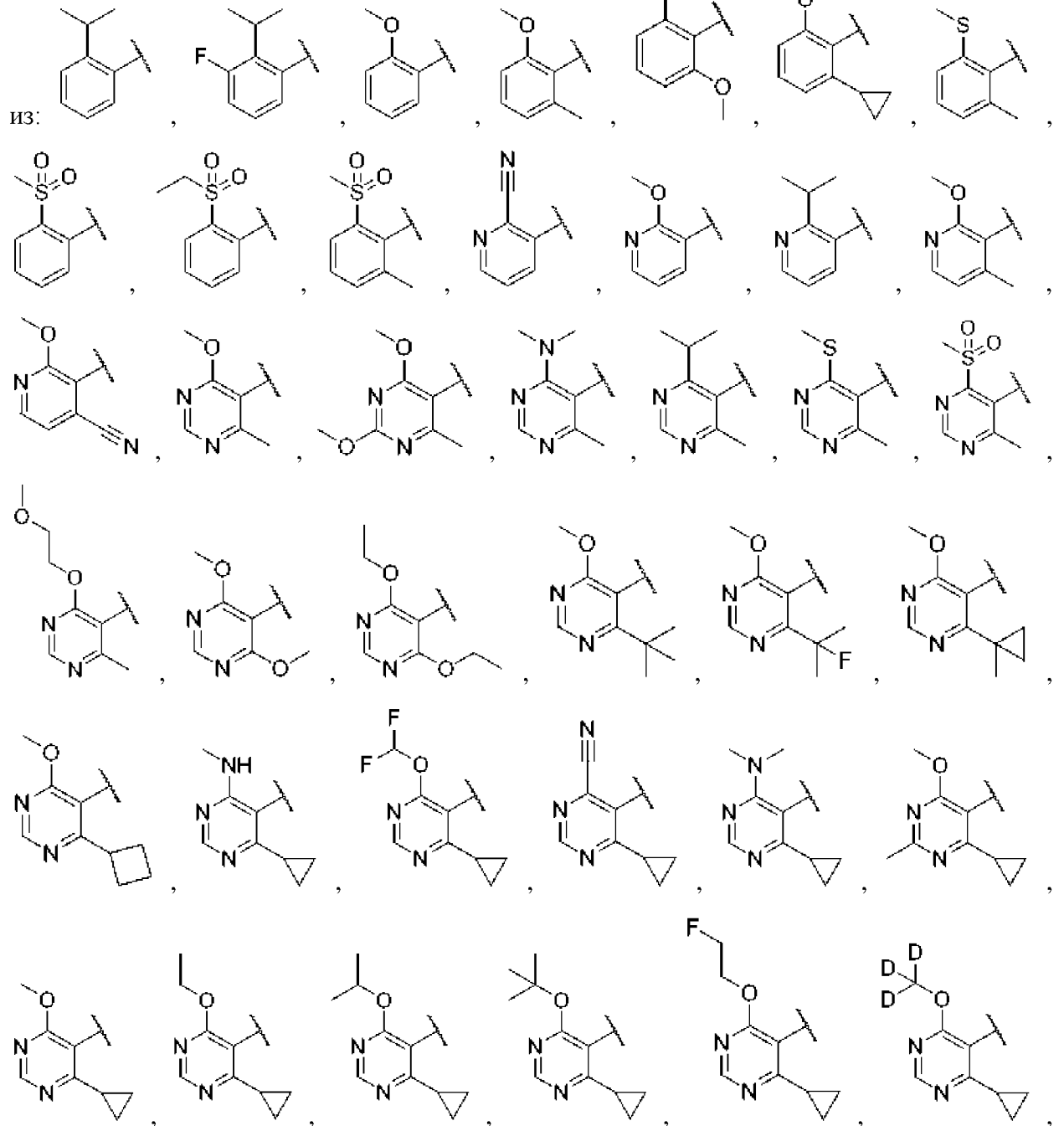
В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) каждый  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^A$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , amino,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкоксила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , amino,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  независимо выбран из  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-$

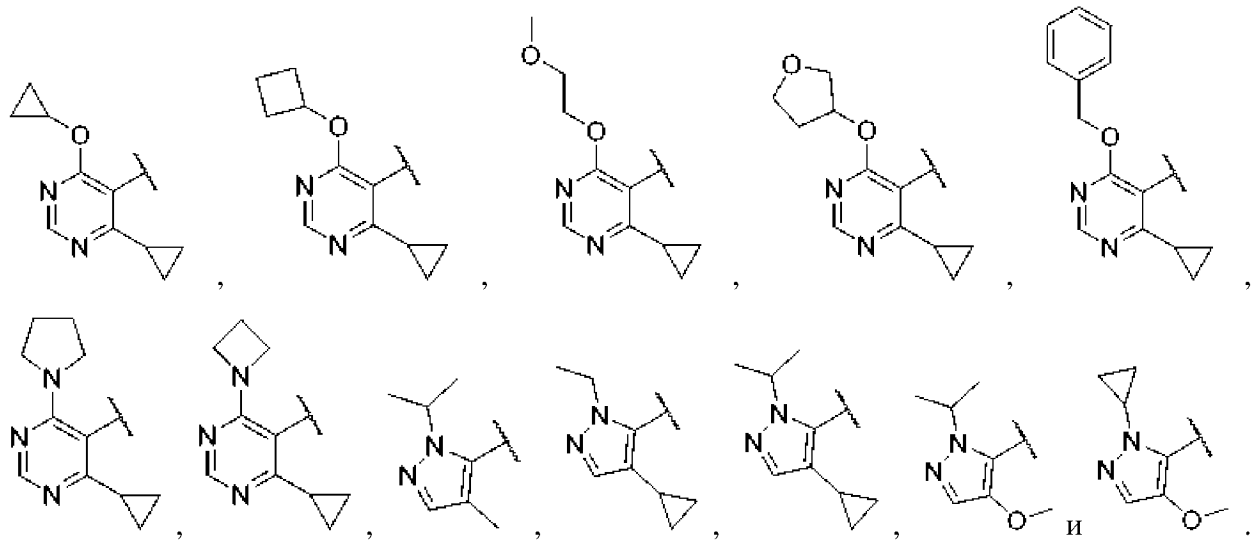
OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>,  
 N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>).




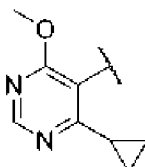

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)

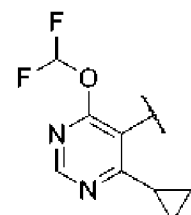
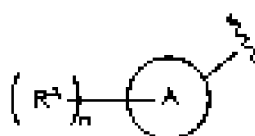
выбран

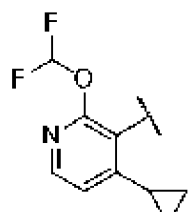


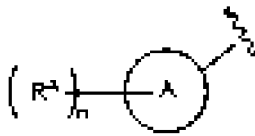
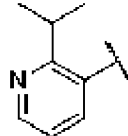


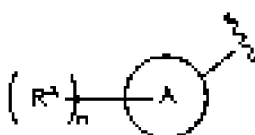
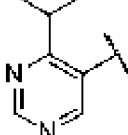
В некоторых вариантах осуществления  представляет собой

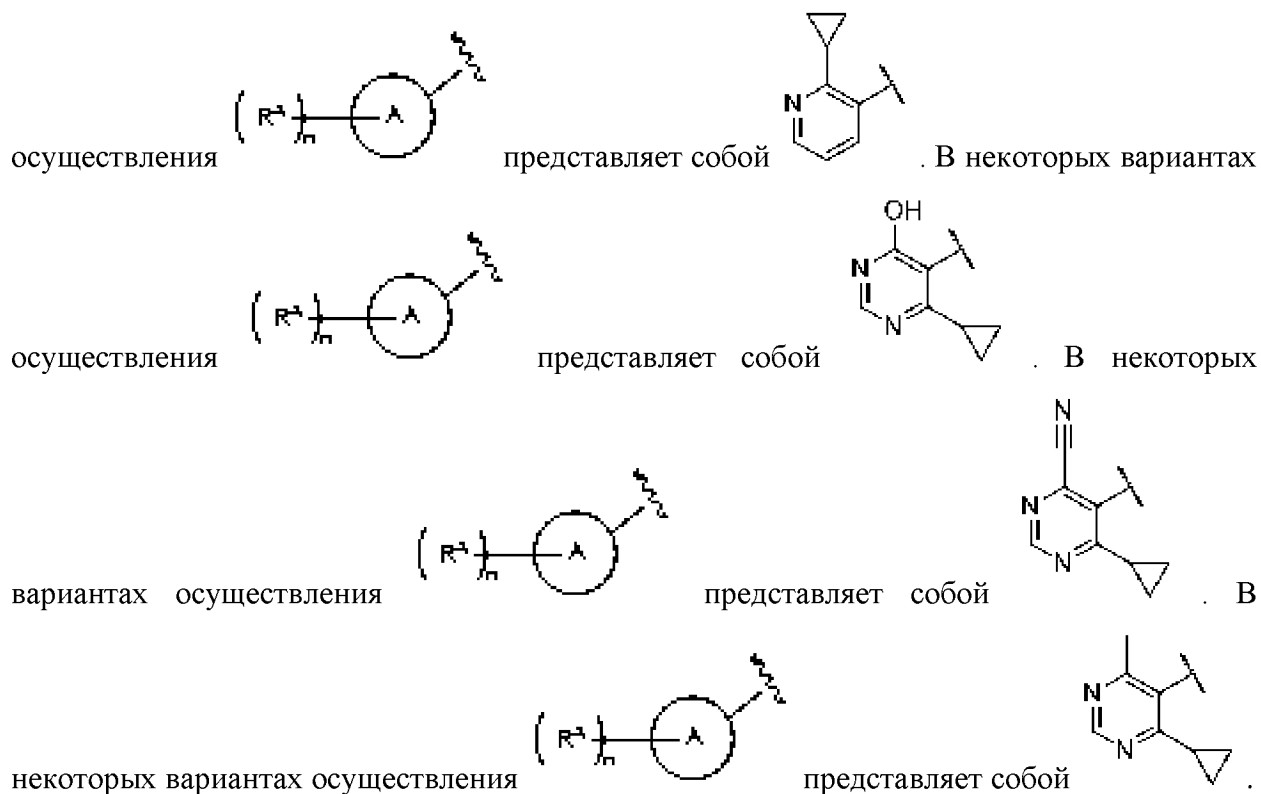
 . В некоторых вариантах осуществления  представляет

собой  . В некоторых вариантах осуществления 

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

 представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

 представляет собой  . В некоторых вариантах



В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $p$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $p$  равно 1.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $R^B$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$

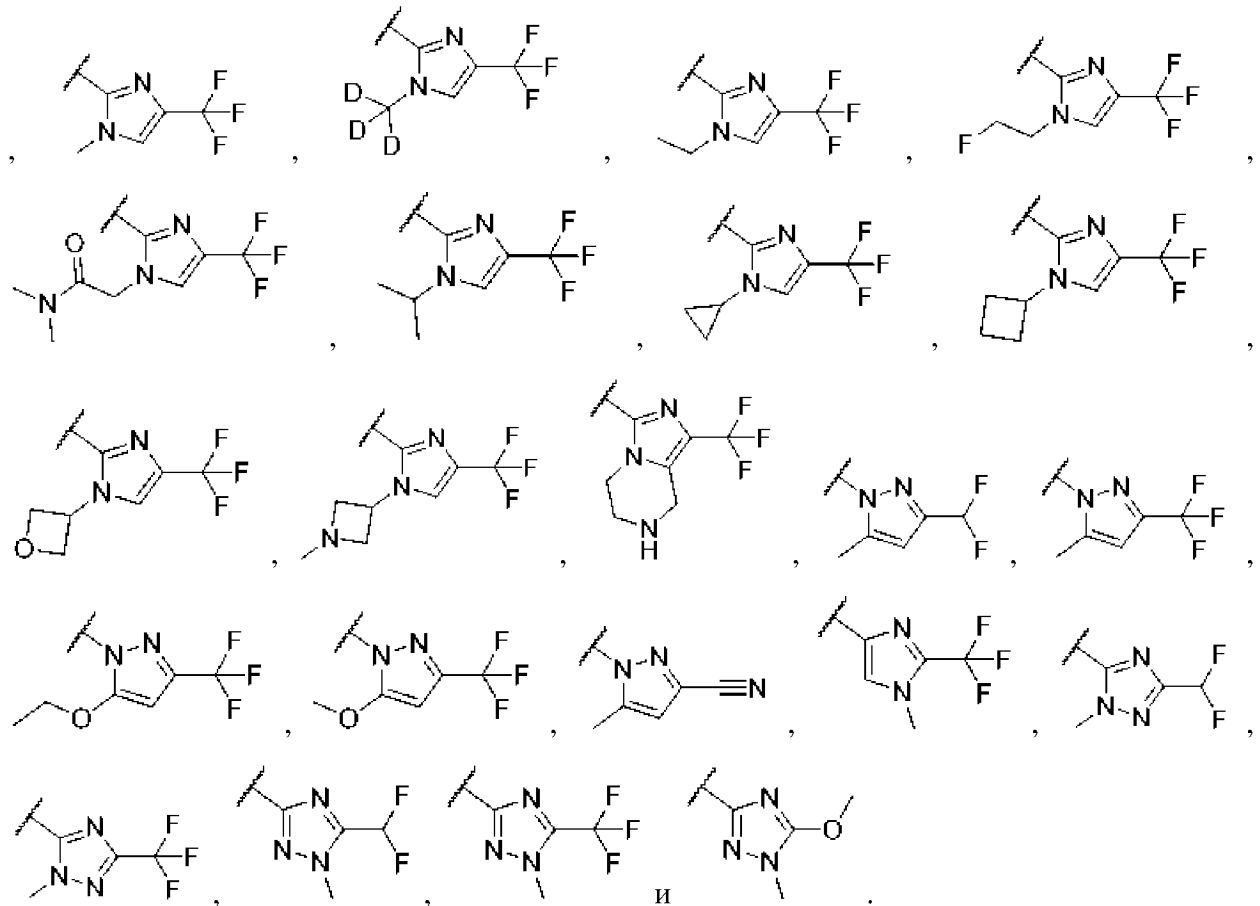
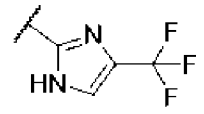


гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный моноциклический гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, O, S и P. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой имидазол, пиразол, триазол или тетразол, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный конденсированный 5-6, 6-6 или 6-5 гетероарил.

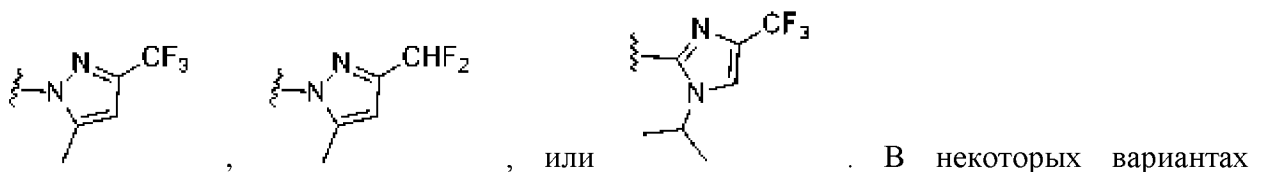
В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $R^B$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , амино, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{11}$ ,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  галогеналкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  аминоалкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гидроксиалкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила и необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{11}$ ,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  галогеналкила,  $C_{1-3}$  алкила,  $C_{1-3}$  аминоалкила,  $C_{1-3}$  гидроксиалкила, необязательно замещенного  $C_{1-4}$  гетероалкила (например,  $-CH_2C(=O)N(CH_3)_2$ ), необязательно замещенного  $C_{3-6}$  циклоалкила и необязательно замещенного  $C_{2-5}$  гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный моноциклический 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $C_3$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $C_5$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $C_6$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой

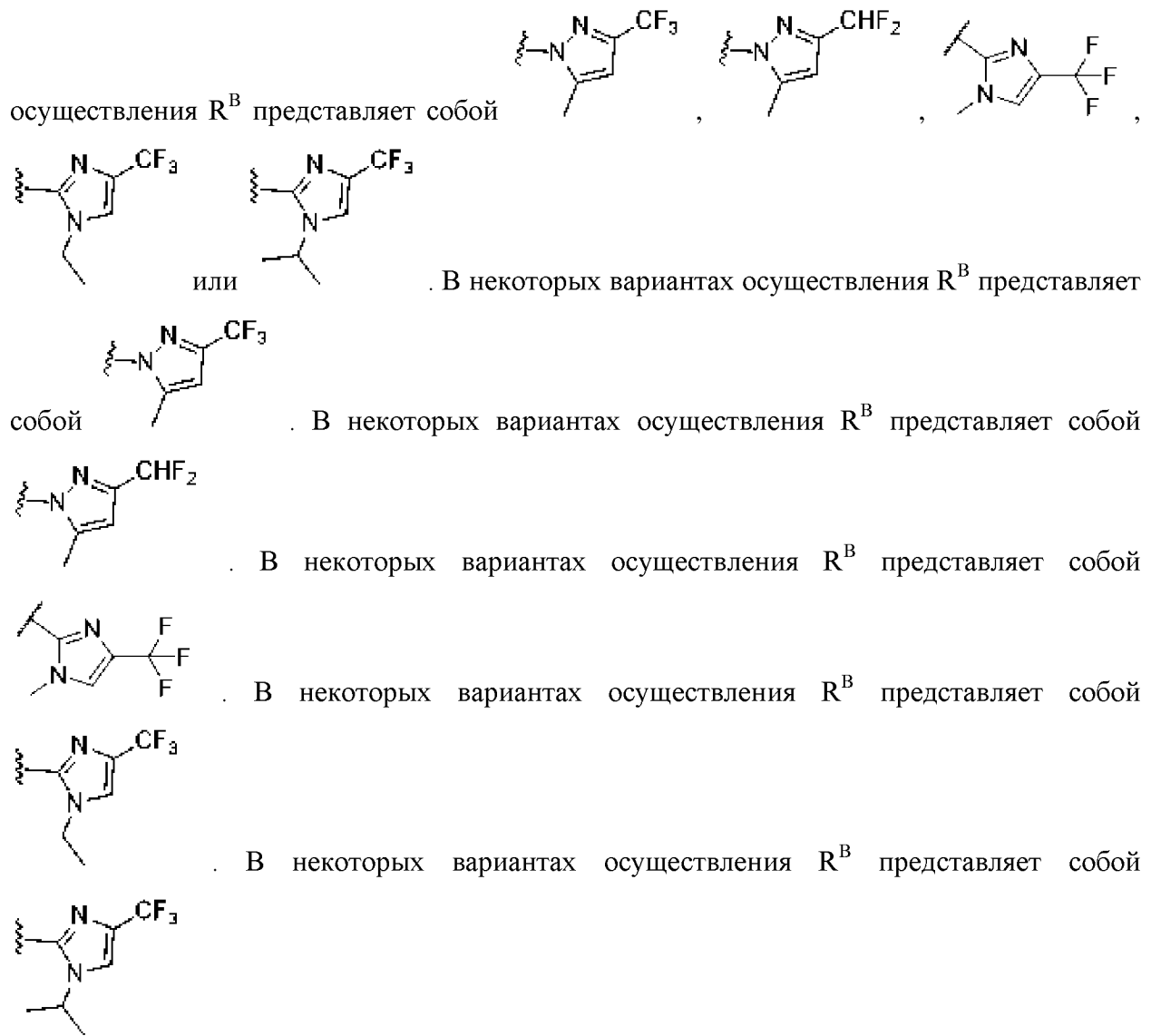
необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $C_3$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $C_5$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $C_6$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный имидазол, пиразол, триазол или тетразол, каждый из которых необязательно замещен. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой имидазол. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой пиразол. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой триазол. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой тетразол.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $R^B$  выбран из:



В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $R^B$  представляет собой





В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо С представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, при этом каждый из фенила или гетероарила является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо С представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил.

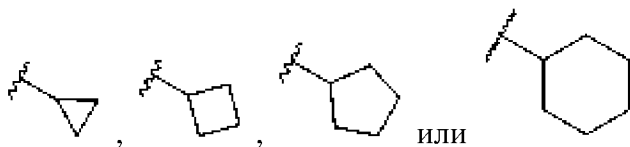
В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо D представляет собой ароматический, насыщенный или частично насыщенный 5-членный карбоцикл или гетероцикл, при этом каждый из карбоцикла или гетероцикла является необязательно замещенным. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенный ароматический 5-членный карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенный ароматический 5-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенный насыщенный 5-членный карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенный насыщенный 5-членный гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо D

представляет собой необязательно замещенный частично насыщенный 5-членный карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления кольцо D представляет собой необязательно замещенный частично насыщенный 5-членный гетероцикл.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила. В некоторых вариантах осуществления каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил.


В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиридин. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой пиримидин. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой нафтил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления кольцо A представляет собой бициклический гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  независимо выбран из  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой оксо. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-3}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой метил, этил, пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$  или  $-CH_2CH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-6}$  циклоалкил, например, циклопропил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-5}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-OR^{11}$ . В

некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-O-C_{1-3}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-OCH_2OMe$ ,  $-OCH_2CH_2OH$ ,  $-OC(CH_3)_3$  или  $-OCH_2CH_2OCH_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-OCH_3$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет

собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-SR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-C(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-C(O)OR^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-OC(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-S(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-S(O)_2R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ .

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил, В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-3}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^A$  представляет собой метил, этил, пропил, *изо*-пропил, *n*-бутил, *изо*-бутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$  или  $-CH_2CH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$

представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{11}$  представляет собой необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксилалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления формулы (VI) каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксилалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  аминоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  гидроксилалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$  галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой  $C_{3-6}$  карбоцикл. В некоторых вариантах осуществления  $R^{12}$  представляет собой 3-6-членный гетероцикл, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой галоген. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой оксо. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой amino. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления один

или более заместителей представляют собой  $C_{1-6}$  алкокси. В некоторых вариантах осуществления один или более заместителей представляют собой  $C_{1-6}$  галогеналкил.

В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $R^B$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-OR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-SR^{11}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-C(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-C(O)OR^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-OC(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-S(O)R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-S(O)_2R^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный нафтил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный фенил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^B$  представляет



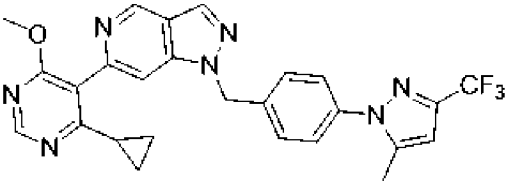
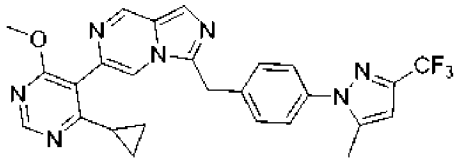
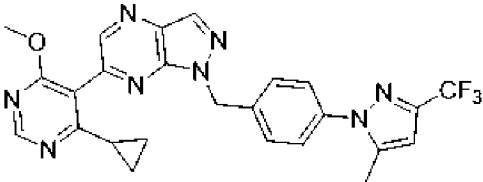
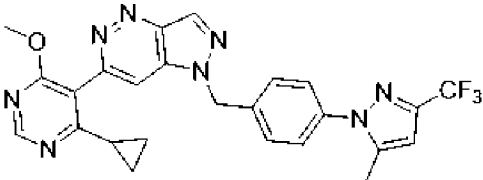
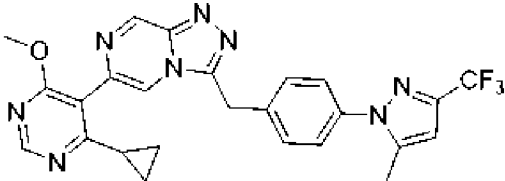
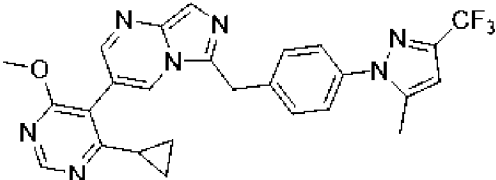
собой необязательно замещенный бициклический гетероарил.

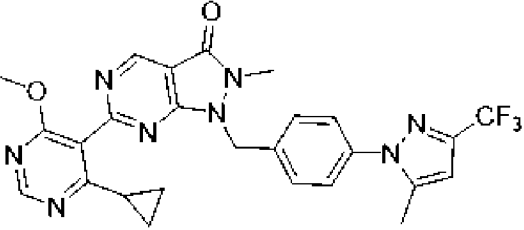
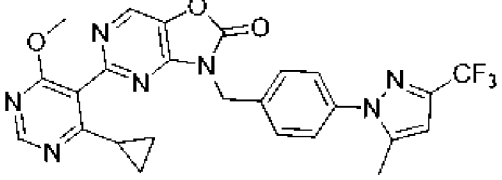
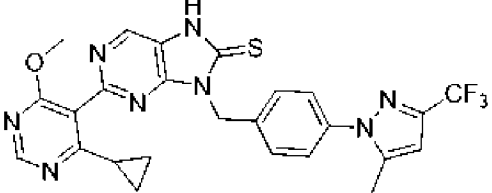
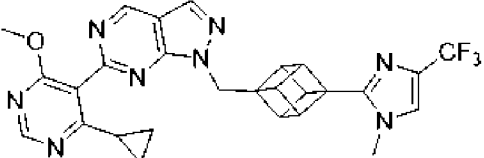
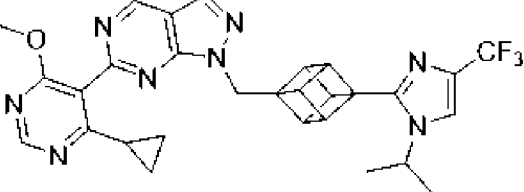
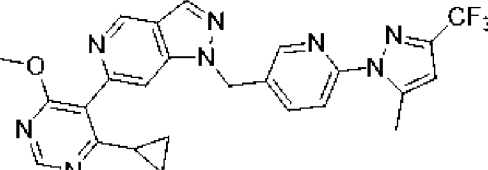
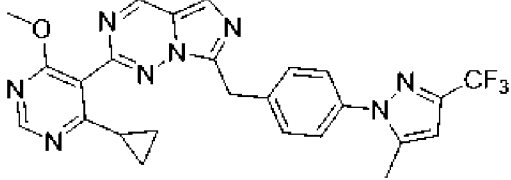
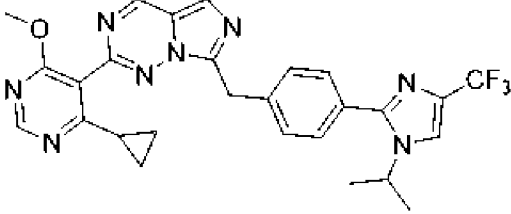
В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $m$  равно 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 1. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 2. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 3. В некоторых вариантах осуществления  $m$  равно 4.

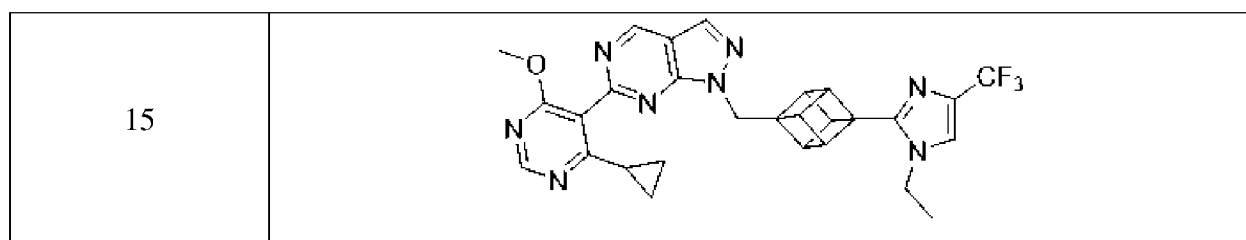
В некоторых вариантах осуществления формулы (VI)  $p$  равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления  $p$  равно 0. В некоторых вариантах осуществления  $p$  равно 1.

Неограничивающие примеры соединений, описанных в данном документе, представляют собой соединения, приведенные в таблице 1, и их фармацевтически приемлемые соли или сольваты.

**Таблица 1 Типовые соединения по изобретению**

Номер соединения	Структура
1	
2	
3	
4	
5	
6	

7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	



В таблице 2 приведены соответствующие биологические данные для IC<sub>50</sub> USP1 (нМ) и IC<sub>50</sub> MDA-MB-436 (нМ) для соединений, приведенных в таблице 1.

**Таблица 2:**

Пример №	IC <sub>50</sub> USP1 (нМ)	IC <sub>50</sub> MDA-MB-436 (нМ)
1	A	B
2	B	B
3	C	C
4	C	
5	C	D
6	D	
7	B	B
8	B	B
9	B	B
10	A	A
11	A	A
12	B	

IC<sub>50</sub> (нМ): 0 < A ≤ 50; 50 < B ≤ 1000; 1000 < C ≤ 10000; 10000 < D

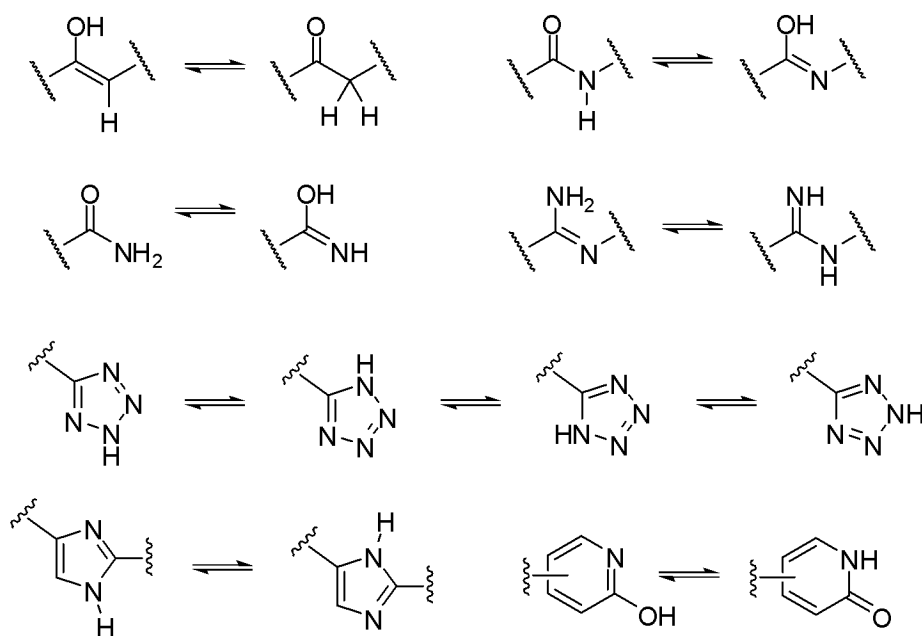
В настоящее изобретение включены соли, в частности фармацевтически приемлемые соли, описанных в данном документе соединений. Соединения по настоящему изобретению, обладающие достаточно кислотной, достаточно основной или обеими функциональными группами, могут реагировать с любыми из многочисленных неорганических оснований, а также неорганических и органических кислот с образованием соли. А альтернативном варианте соединения, которые по своей природе заряжены, например, соединения с четвертичным азотом, могут образовывать соль с соответствующим противоионом, например, галогенидом, таким как бромид, хлорид или фторид, в частности бромид.

Химические соединения, имеющие углерод-углеродные двойные связи или углерод-азотные двойные связи, могут существовать в *Z*- или *E*-форме (или *цис*- или *транс*-форме). Кроме того, некоторые химические соединения могут существовать в различных таутомерных формах. Если не указано иное, подразумевается, что соединения, описанные в данном документе, также включают все *Z*-, *E*- и таутомерные формы.

В контексте данного документа «изостера фенила» относится к фрагменту или функциональной группе, которые проявляют сходные физические, биологические и/или

химические свойства с фенильной группой. Типовые изомеры фенила включают, без ограничения, кубан, бицикло[1.1.1]пентан (БЦП), бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.2]октан, адамантан, норборнен, клосо-1,2-карборан, клосо-1,7-карборан, клосо-1,12-карборан и этинильную группу. В некоторых вариантах осуществления изомера фенила представляет собой кубан. В некоторых вариантах осуществления изомера фенила представляет собой этинильную группу.

«Таутомер» относится к молекуле, в которой возможен протонный сдвиг от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Соединения, представленные в данном документе, в определенных вариантах осуществления существуют в виде таутомеров. В условиях, когда возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая физическое состояние, температуру, растворитель и pH. Некоторые примеры таутомерного равновесия включают:



Соединения, описанные в данном документе, в некоторых вариантах осуществления используют в отличных обогащенных изотопных формах, например, обогащенных по содержанию  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и/или  $^{14}\text{C}$ . В одном конкретном варианте осуществления соединение является дейтерированным по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы можно получать с помощью процедуры, описанной в патентах США №№ 5846514 и 6334997. Как описано в патентах США №№ 5846514 и 6334997, дейтерирование может улучшать метаболическую стабильность и/или эффективность, увеличивая, таким образом, продолжительность действия лекарственных препаратов.

Если не указано иное, соединения, описанные в данном документе, могут демонстрировать свой природный изотопный состав, или же один или более атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим такое же атомное число,

но атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, преимущественно встречающихся в природе. Все изотопные варианты соединений по настоящему изобретению, как радиоактивные, так и нет, входят в объем настоящего изобретения. Например, описанные в данном документе соединения могут быть искусственно обогащены одним или более конкретными изотопами. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения могут быть искусственно обогащены одним или более изотопами, которые преимущественно не встречаются в природе. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения могут быть искусственно обогащены одним или более изотопами, выбранными из дейтерия ( $^2\text{H}$ ), трития ( $^3\text{H}$ ), йода-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерода-14 ( $^{14}\text{C}$ ). В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения искусственно обогащены одним или более изотопами, выбранными из  $^2\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{C}$ ,  $^{12}\text{N}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{14}\text{F}$ ,  $^{15}\text{F}$ ,  $^{16}\text{F}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ,  $^{131}\text{I}$  и  $^{125}\text{I}$ . В некоторых вариантах осуществления распространенность обогащенных изотопов независимо составляет по меньшей мере 1%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или 100% в молярном отношении.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в данном документе, одна или более из групп  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}1}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}2}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}3}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}4}$ ,  $\text{R}^{\text{A}}$ ,  $\text{R}^{\text{B}}$ ,  $\text{R}^{\text{B}1}$ ,  $\text{R}^{1\text{Ca}}$ ,  $\text{R}^{1\text{Da}}$ ,  $\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{R}^{\text{c}}$  и/или  $\text{R}^{\text{d}}$  содержат дейтерий в процентном содержании большем, чем природная распространенность дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в данном документе, один или более атомов  $^1\text{H}$  замещены одним или более атомами дейтерия в одной или более из следующих групп  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}1}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}2}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}3}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}4}$ ,  $\text{R}^{\text{A}}$ ,  $\text{R}^{\text{B}}$ ,  $\text{R}^{\text{B}1}$ ,  $\text{R}^{1\text{Ca}}$ ,  $\text{R}^{1\text{Da}}$ ,  $\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{R}^{\text{c}}$  и/или  $\text{R}^{\text{d}}$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в данном документе, распространенность дейтерия в каждой из групп  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}1}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}2}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}3}$ ,  $\text{R}^{\text{Y}4}$ ,  $\text{R}^{\text{A}}$ ,  $\text{R}^{\text{B}}$ ,  $\text{R}^{\text{B}1}$ ,  $\text{R}^{1\text{Ca}}$ ,  $\text{R}^{1\text{Da}}$ ,  $\text{R}^{\text{a}}$ ,  $\text{R}^{\text{b}}$ ,  $\text{R}^{\text{c}}$  и/или  $\text{R}^{\text{d}}$  независимо составляет по меньшей мере 1%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 90% или 100% в молярном отношении.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанного в данном документе, один или более атомов  $^1\text{H}$  кольца А, кольца В, кольца С и/или кольца D замещены одним или более атомами дейтерия.

В некоторых вариантах осуществления в описанных в данном документе соединениях некоторые или все атомы  $^1\text{H}$  замещены атомами  $^2\text{H}$ . Способы синтеза дейтерий-содержащих соединений известны в данной области техники и включают, в качестве неограничивающего примера, следующие способы синтеза. Замещенные

дейтерием соединения можно синтезировать, используя различные способы, такие как описанные в: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45(21), 6601-21; и Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32.

Дейтерированные исходные материалы легко доступны и подлежат способам синтеза, описанным в данном документе, чтобы обеспечить синтез дейтерий-содержащих соединений. Большое количество дейтерий-содержащих реагентов и структурных блоков доступны на коммерческой основе от поставщиков химических продуктов, таких как Aldrich Chemical Co.

Соединения по настоящему изобретению также включают кристаллические и аморфные формы этих соединений, фармацевтически приемлемые соли и активные метаболиты этих соединений, обладающие таким же типом активности, включая, например, полиморфы, псевдополиморфы, сольваты, гидраты, несольватированные полиморфы (включая ангидраты), конформационные полиморфы и аморфные формы соединений, а также их смеси.

Соединения, описанные в данном документе, в некоторых случаях могут существовать в виде диастереомеров, энантиомеров или других стереоизомерных форм. Если абсолютная стереохимия не указана, соединения, представленные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также соответствующие их смеси. Разделение стереоизомеров можно проводить посредством хроматографии или путем образования диастереомеров и их разделения посредством перекристаллизации, хроматографии или любой их комбинации. (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, «Enantiomers, Racemates and Resolutions», John Wiley And Sons, Inc., 1981, включенная в данный документ посредством ссылки в отношении изобретения). Стереоизомеры также можно получать посредством стереоселективного синтеза.

Описанные в данном документе способы и композиции предусматривают использование аморфных форм, а также кристаллических форм (также известных как полиморфы). Описанные в данном документе соединения могут находиться в форме фармацевтически приемлемых солей. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления в объем настоящего изобретения включены активные метаболиты этих соединений, обладающие таким же типом активности. Кроме того, описанные в данном документе соединения могут существовать в несольватированных, а также сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Сольватированные формы представленных в данном документе соединений также считаются раскрытыми в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления соединения или соли соединений могут представлять собой пролекарства, например, когда гидроксил в родительском соединении

представлен в виде сложного эфира или карбоната, или карбоновая кислота, присутствующая в родительском соединении, представлена в виде сложного эфира. Подразумевается, что термин «пролекарство» охватывает соединения, которые в физиологических условиях превращаются в фармацевтические агенты по настоящему изобретению. Один из способов получения пролекарства заключается во включении одного или более выбранных фрагментов, которые гидролизуются в физиологических условиях, высвобождая необходимую молекулу. В других вариантах реализации пролекарство превращается за счет ферментативной активности животного-хозяина, например, конкретных целевых клеток в организме животного-хозяина. Например, сложные эфиры или карбонаты (например, сложные эфиры или карбонаты спиртов или карбоновых кислот и сложные эфиры фосфорных кислот) являются предпочтительными пролекарствами по настоящему изобретению.

Формы пролекарств описанных в данном документе соединений, в которых пролекарство метаболизируется *in vivo* с получением соединения, приведенного в данном документе, включены в объем формулы изобретения. В некоторых случаях некоторые из описанных в данном документе соединений могут быть пролекарством для другого производного или активного соединения.

Пролекарства часто являются применимыми, потому что в некоторых ситуациях их вводить легче, чем родительский лекарственный препарат. Пролекарства могут, например, быть биодоступными при пероральном введении, в отличии от родительского лекарственного препарата. Пролекарства могут помочь повысить проницаемость клетки для соединения по сравнению с родительским лекарственным препаратом. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в фармацевтических композициях по сравнению с родительским лекарственным препаратом. Пролекарства можно разрабатывать как обратимые лекарственные производные для применения в качестве модификаторов для повышения переноса лекарственного препарата в сайт-специфические ткани или для повышения времени пребывания лекарственного препарата внутри клетки.

В некоторых вариантах осуществления изобретения дизайн пролекарства повышает липофильность фармацевтического агента. В некоторых вариантах осуществления изобретения дизайн пролекарства повышает эффективную растворимость в воде. Смотрите, например, Fedorak *et al.*, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218 (1995); McLoed *et al.*, *Gastroenterol*, 106:405-413 (1994); Hochhaus *et al.*, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286 (1992); J. Larsen and H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87 (1987); J. Larsen *et al.*, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103 (1988); Sinkula *et al.*, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210 (1975); T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; и Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, все включенные в данный документ в отношении такого раскрытия). В соответствии с другим вариантом осуществления в настоящем изобретении предложены способы получения вышеопределенных соединений. Эти соединения можно синтезировать, используя традиционные методики. Предпочтительно эти соединения

удобно синтезировать из легко доступных исходных материалов.

Синтетические химические превращения и методологии, применимые в синтезе соединений, описанных в данном документе, известны в данной области техники и включают, например, описанные в R. Larock, *Comprehensive Organic Transformations* (1989); T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2d. Ed. (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis* (1994); и L. Paquette, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* (1995).

#### **Фармацевтические композиции**

В данном документе в определенных вариантах осуществления предложены композиции, содержащие терапевтически эффективное количество любого соединения или соли любых из формул (I), (Ia), (Ib), (II), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc-1), (IId), (IId-1), (IIf), (II') и (VI) (также называемые в данном документе «фармацевтическим агентом»).

Фармацевтические композиции можно составлять, используя один или более физиологически приемлемых носителей, включая эксципиенты и вспомогательные вещества, которые облегчают обработку фармацевтического агента до препаратов, которые можно использовать фармацевтически. Надлежащий состав зависит от выбранного пути введения. Обзор фармацевтических композиций можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa., Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins, 1999).

Композиции и способы по настоящему изобретению можно применять для лечения нуждающегося в этом индивида. В определенных вариантах осуществления индивид представляет собой млекопитающее, такое как человек или отличное от человека млекопитающее. При введении животному, такому как человек, композицию или фармацевтический агент предпочтительно вводят в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, фармацевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Фармацевтически приемлемые носители хорошо известны в данной области техники и включают, например, водные растворы, такие как вода или физиологически забуференный солевой раствор, или другие растворители или носители, такие как гликоли, глицерин, масла, такие как оливковое масло, или органические сложные эфиры для инъекций. В предпочтительном варианте осуществления, когда такие фармацевтические композиции предназначены для введения человеку, в частности для инвазивных путей введения, например путей, таких как инъекция или имплантация, которые исключают перенос или диффузию через эпителиальный барьер, водный раствор является апирогенным или практически апирогенным. Эксципиенты могут быть выбраны, например, для осуществления отсроченного высвобождения агента или для избирательного нацеливания на одну или более клеток, тканей или органов.



Фармацевтическая композиция может находиться в форме единичной дозы, такой как таблетка, капсула, гранула, лиофильный препарат для восстановления, порошок, раствор, сироп, суппозиторий, инъекция и т. п. Композиция также может находиться в системе для трансдермальной доставки, например кожном пластыре. Композиция также может находиться в растворе, подходящем для местного применения, таком как глазные капли.

Фармацевтически приемлемый эксципиент может содержать физиологически приемлемые агенты, которые действуют, например, для стабилизации, повышения растворимости или повышения всасывания соединения, такого как фармацевтический агент. Такие физиологически приемлемые агенты включают, например, углеводы, такие как глюкоза, сахароза или декстраны, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или глутатион, хелатирующие агенты, низкомолекулярные белки или другие стабилизаторы или эксципиенты. Выбор фармацевтически приемлемого эксципиента, включая физиологически приемлемый агент, зависит, например, от пути введения композиции. Препарат или фармацевтическая композиция могут представлять собой самоэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства или самомикрoэмульгирующуюся систему доставки лекарственного средства. Фармацевтическая композиция (препарат) также может представлять собой липосому или другую полимерную матрицу, в которую может быть включено, например, соединение по изобретению. Липосомы, например те, которые содержат фосфолипиды или другие липиды, представляют собой нетоксичные, физиологически приемлемые и метаболизируемые носители, которые относительно просто изготавливать и вводить.

Фармацевтическую композицию (препарат) можно вводить субъекту любым из ряда путей введения, включая, например, пероральное введение, например, в жидких формах для перорального введения, как в водных или неводных растворах или суспензиях, таблетках, капсулах, включая вскрываемые капсулы и желатиновые капсулы, болюсах, порошках, гранулах, пастах для нанесения на язык; всасывание через слизистую оболочку полости рта, например, сублингвально; анальное, ректальное или вагинальное введение, например, в виде пессария, крема или пены; парентеральное введение, включая внутримышечное, внутривенное, подкожное или интратекальное, например, в стерильном растворе или суспензии; назальное введение; внутрибрюшинное введение; подкожное введение; трансдермальное введение, например, в виде пластыря, наносимого на кожу; и местное введение, например, в виде крема, мази или спрея, наносимых на кожу, или в виде глазных капель. Соединение также можно составлять для ингаляции. В определенных вариантах осуществления соединение можно просто растворять или суспендировать в стерильной воде.

Фармацевтическая композиция может представлять собой стерильный водный или неводный раствор, суспензию или эмульсию, *например*, микроэмульсию. Эксципиенты, описанные в данном документе, являются примерами и никоим образом не ограничивают изобретение. Эффективное количество или терапевтически эффективное количество относится к количеству одного или более фармацевтических агентов, вводимых субъекту,

как в виде однократной дозы, так и в качестве части серии доз, которое эффективно для обеспечения необходимого терапевтического эффекта.

В общем случае можно осуществлять наблюдение за субъектами в отношении терапевтической эффективности, используя анализы и способы, подходящие для заболевания, подлежащего лечению, которые известны специалистам в данной области техники и описаны в данном документе. Фармакокинетику фармацевтического агента или одного или более его метаболитов, которые вводят субъекту, можно отслеживать путем определения уровня фармацевтического агента или метаболита в биологической жидкости, *например*, в крови, фракции крови, например сыворотке, и/или в моче, и/или в другом биологическом образце или биологической ткани субъекта. Для измерения уровня фармацевтического агента или метаболита во время курса лечения можно использовать любой способ для выявления агента, практикуемый в данной области техники и описанный в данном документе.

Доза фармацевтического агента, описанного в данном документе, для лечения заболевания или нарушения может зависеть от состояния субъекта, то есть стадии заболевания, тяжести симптомов, вызванных заболеванием, общего состояния здоровья, а также возраста, пола, массы и других факторов, очевидных для специалиста в области медицины. Фармацевтические композиции можно вводить способом, соответствующим подлежащему лечению заболеванию, определенным специалистами в области медицины. В дополнение к описанным в данном документе и выше факторам, связанным с применением фармацевтического агента для лечения заболевания или нарушения, подходящие продолжительность и частота введения фармацевтического агента также могут определяться или корректироваться такими факторами, как состояние пациента, тип и тяжесть заболевания пациента, конкретная форма активного ингредиента и способ введения. Оптимальные дозы в общем случае можно определять, используя экспериментальные модели и/или клинические испытания. Оптимальная доза может зависеть от массы тела, веса или объема крови субъекта. Обычно предпочтительно использовать минимальную дозу, достаточную для обеспечения эффективной терапии. Разработка и проведение доклинических и клинических исследований фармацевтического агента, в том числе для введения в профилактических целях, описанные в данном документе, находятся в рамках компетенции специалиста в соответствующей области техники. Когда для лечения заболевания или расстройства вводят два или более фармацевтических агентов, оптимальная доза каждого фармацевтического агента может быть разной, например, меньшей, чем при применении любого из агентов в качестве монотерапии. В определенных конкретных вариантах осуществления два фармацевтических агента в комбинации могут действовать синергетически или аддитивно, при этом любой агент можно применять в меньшем количестве, чем при отдельном введении. Количество фармацевтического агента, которое можно вводить на день, может составлять, например, от около 0,01 мг/кг до 100 мг/кг, *например*, от около 0,1 до 1 мг/кг, от около 1 до 10 мг/кг, около 10-50 мг/кг, около 50-100 мг/кг массы тела. В

других вариантах осуществления количество фармацевтического агента, которое можно вводить на день, составляет от около 0,01 мг/кг до 1000 мг/кг, около 100-500 мг/кг или около 500-1000 мг/кг массы тела. Оптимальная доза в расчете на день или на курс лечения может быть разной для заболевания или нарушения, подлежащего лечению, и также может варьироваться в зависимости от пути введения и терапевтической схемы.

Фармацевтические композиции, содержащие фармацевтический агент, можно составлять таким образом, чтобы они соответствовали способу доставки, используя методики, обычно практикуемые в данной области техники. Композиция может находиться в форме твердого вещества, *например*, таблетки, капсулы, полутвердого вещества, *например*, геля, жидкости или газа, например, аэрозоля. В других вариантах осуществления фармацевтическую композицию вводят в виде болюсной инфузии.

Фармацевтически приемлемые эксципиенты хорошо известны в фармацевтической области и описаны, например, в Rowe et al., *Handbook of Pharmaceutical Excipients: A Comprehensive Guide to Uses, Properties, and Safety*, 5<sup>th</sup> Ed., 2006, и в *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21<sup>st</sup> Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)). Типовые фармацевтически приемлемые эксципиенты включают стерильный солевой раствор и фосфатно-буферный солевой раствор при физиологическом pH. В фармацевтической композиции могут присутствовать консерванты, стабилизаторы, красители, буферы и т. п. Также можно использовать антиоксиданты и суспендирующие агенты. В общем случае тип эксципиента выбирают на основании способа введения, а также химической композиции активного(ых) ингредиента(ов). В альтернативном варианте описанные в данном документе композиции можно составлять в виде лиофилизата. Описанную в данном документе композицию можно лиофилизировать или иным образом составлять в виде лиофилизированного продукта, используя один или более соответствующих вспомогательных растворов для солиubilизации и/или разведения фармацевтического(их) агента(ов) композиции при введении. В других вариантах осуществления фармацевтический агент можно инкапсулировать в липосомах, используя технологии, известные и практикуемые в данной области техники. В определенных конкретных вариантах осуществления фармацевтический агент не составлен в липосомах для нанесения на стент, который используют для лечения сильно, хотя и не полностью, закупоренных артерий. Фармацевтические композиции можно составлять для любого соответствующего способа введения, описанного в данном документе и в области техники.

Фармацевтическая композиция, *например*, для перорального введения или для инъекции, инфузии, подкожной доставки, внутримышечной доставки, внутрибрюшинной доставки или других способов, может находиться в форме жидкости. Жидкая фармацевтическая композиция может содержать, например, одно или более из следующего: стерильный разбавитель, такой как вода, солевой раствор, предпочтительно физиологический солевой раствор, раствор Рингера, изотонический хлорид натрия, нелетучие масла, которые могут служить растворителем или суспендирующей средой,

полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные агенты; антиоксиданты; хелатирующие агенты; буферы и агенты для регуляции тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Композиция для парентерального введения может быть заключена в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы для многократных доз, изготовленные из стекла или пластика. Предпочтительно использование физиологического солевого раствора, а фармацевтическая композиция для инъекций предпочтительно является стерильной. В другом варианте осуществления, в случае лечения офтальмологического состояния или заболевания, фармацевтическую композицию можно наносить на глаз в форме капель. Жидкую фармацевтическую композицию можно доставлять перорально.

В случае пероральных препаратов по меньшей мере один из описанных в данном документе фармацевтических агентов можно использовать отдельно или в комбинации с соответствующими добавками для получения таблеток, порошков, гранул или капсул и при необходимости, с разбавителями, буферными агентами, увлажняющими агентами, консервантами, красителями и ароматизаторами. Фармацевтические агенты можно составлять с буферным агентом для обеспечения защиты соединения от низкого pH желудочной среды и/или кишечнорастворимого покрытия. Фармацевтический агент, включенный в фармацевтическую композицию, можно составлять для пероральной доставки с ароматизатором, *например*, в жидком, твердом или полутвердом составе и/или с кишечнорастворимым покрытием.

Фармацевтическую композицию, содержащую любой из фармацевтических агентов, описанных в данном документе, можно составлять для пролонгированного или медленного высвобождения, также называемого замедленным высвобождением или контролируемым высвобождением. Такие композиции можно в общем случае получать, используя хорошо известные технологий, и вводить, например, путем пероральной, ректальной, внутрикожной или подкожной имплантации или имплантации в необходимое целевое место. Композиции с пролонгированным высвобождением могут содержать соединение, диспергированное в матрице-носителе и/или содержащееся в резервуаре, окруженном мембраной, регулирующей скорость. Эксципиенты для использования в таких составах являются биосовместимыми и также могут быть биоразлагаемыми; предпочтительно композиция обеспечивает относительно постоянный уровень высвобождения активного компонента. Количество фармацевтического агента, содержащегося в композиции с пролонгированным высвобождением, зависит от места имплантации, скорости и ожидаемой продолжительности высвобождения, а также природы состояния, заболевания или нарушения, подлежащее лечению или предотвращению.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие фармацевтический агент, составлены для трансдермального, интрадермального или местного введения. Композиции можно вводить с помощью шприца, повязки, трансдермального пластыря, вставки или аппликатора шприцевого типа,

в виде порошка/талька или другого твердого вещества, жидкости, спрея, аэрозоля, мази, пены, крема, геля, пасты. Предпочтительно это форма состава с контролируемым высвобождением или состава с пролонгированным высвобождением, вводимого местно или непосредственно в кожу вблизи или в пределах участка, подлежащего лечению, например, внутрикожно или подкожно. Активные композиции также можно доставлять с помощью ионтофореза. Консерванты можно применять для предотвращения роста грибков и других микроорганизмов. Подходящие консерванты включают, но не ограничиваются этим, бензойную кислоту, бутилпарабен, этилпарабен, метилпарабен, пропилпарабен, бензоат натрия, пропионат натрия, бензалкония хлорид, бензетония хлорид, бензиловый спирт, цетилпиридиния хлорид, хлорбутанол, фенол, фенилэтиловый спирт, тимеросал и их комбинации.

Фармацевтические композиции, содержащие фармацевтический агент, можно составлять в виде эмульсий для местного применения. Эмульсия содержит одну жидкость, распределенную во второй жидкости. Эмульсия может представлять собой эмульсию типа «масло в воде» или эмульсию типа «вода в масле». Масляная фаза или водная фаза, или они обе могут содержать один или более поверхностно-активных агентов, эмульгаторов, стабилизаторов эмульсии, буферов и других эксципиентов. Масляная фаза может содержать другие маслянистые фармацевтически одобренные эксципиенты. Подходящие поверхностно-активные вещества включают, но не ограничиваются этим, анионные поверхностно-активные вещества, неионные поверхностно-активные вещества, катионные поверхностно-активные вещества и амфотерные поверхностно-активные вещества. Композиции для местного применения могут также содержать по меньшей мере один подходящий суспендирующий агент, антиоксидант, хелатирующий агент, смягчающее или увлажняющее средство.

Мази и кремы могут, например, иметь водную или масляную основу с добавлением подходящих загущающих и/или желирующих агентов. Лосьоны могут иметь водную или масляную основу и в общем случае содержат один или более эмульгаторов, стабилизирующих агентов, диспергирующих агентов, суспендирующих агентов, загустителей или красителей. Жидкие спреи можно наносить с помощью находящихся под давлением баллонов, например, через укупорку специальной формы. В композициях, пластырях, повязках и изделиях также можно использовать эмульсии типа «масло в воде». Эти системы представляют собой полутвердые эмульсии, микроэмульсии или пенные эмульсионные системы.

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический агент, описанный в данном документе, можно составлять в виде ингаляционного препарата. Ингаляционные способы позволяют доставлять лекарственное средство непосредственно в дыхательные пути. Фармацевтический агент можно составлять в виде аэрозолей, микросфер, липосом или наночастиц. Фармацевтический агент можно составлять с растворителями, газами, нитратами или любыми их комбинациями. Композиции, описанные в данном документе, необязательно составлены для доставки в виде жидкого аэрозоля или ингалируемого

сухого порошка. Жидкие аэрозольные составы необязательно распыляют преимущественно до размеров частиц, которые можно доставлять в терминальные и респираторные бронхиолы. Жидкие аэрозольные и ингалируемые сухие порошковые составы предпочтительно доставляют по эндобронхиальному дереву в терминальные бронхиолы и в конечном итоге в паренхиматозную ткань.

Аэрозольные составы, описанные в данном документе, предпочтительно доставляют с помощью устройства для формирования аэрозоля, такого как струйный, вибрационный пористый пластинчатый или ультразвуковой небулайзер, предпочтительно выбранный для обеспечения образования аэрозольных частиц, имеющих среднемассовый диаметр преимущественно от 1 до 5 м. Кроме того, состав предпочтительно имеет сбалансированную осмолярность, ионную силу и концентрацию хлоридов, а также наименьший аэрозолируемый объем, способный доставить эффективную дозу фармацевтического агента. Кроме того, аэрозольный состав предпочтительно не нарушает функциональность дыхательных путей и не вызывает нежелательных побочных эффектов.

Аэрозольные устройства, подходящие для введения описанных в данном документе аэрозольных составов, включают, например, струйные, вибрационные пористые пластинчатые, ультразвуковые небулайзеры и подключаемые к источнику питания ингаляторы сухого порошка, которые способны распылять состав на аэрозольные частицы преимущественно в диапазоне размеров 1-5 м. Преимущественно в этой заявке означает, что по меньшей мере 70%, но предпочтительно более 90% всех генерируемых аэрозольных частиц находятся в диапазоне 1-5 м. Струйный небулайзер работает под давлением воздуха, разбивая жидкий раствор на аэрозольные капли. Небулайзеры с вибрирующей пористой пластиной работают за счет звукового вакуума, создаваемого быстро вибрирующей пористой пластиной, для выдавливания капель растворителя через пористую пластину. Ультразвуковой небулайзер работает за счет пьезоэлектрического кристалла, который дробит жидкость на мелкие аэрозольные капли. Доступен ряд подходящих устройств, включая, например, небулайзеры с вибрирующей пористой пластиной AeroNeb™ и AeroDose™ (AeroGen, Inc., Sunnyvale, California), небулайзеры Sidestream® (Medic-Aid Ltd., West Sussex, England), струйные небулайзеры Pari LC® и Pari LC Star® (Pari Respiratory Equipment, Inc., Richmond, Virginia) и ультразвуковые небулайзеры Aerosonic™ (DeVilbiss Medizinische Produkte (Deutschland) GmbH, Heiden, Germany) и UltraAire® (Omron Healthcare, Inc., Vernon Hills, Illinois).

В некоторых вариантах осуществления фармацевтический(е) агент(ы) можно составлять с маслянистой основой или мазью для получения полутвердой композиции необходимой формы. В дополнение к фармацевтическому агенту эти полутвердые композиции могут содержать растворенные и/или суспендированные бактерицидные агенты, консерванты и/или буферную систему. Компонент петролатума, который может быть включен, может представлять собой любой парафин различной вязкости - от минерального масла, которое включает изобутилен, коллоидный диоксид кремния или стеаратные соли, до парафиновых восков. Абсорбирующие основы можно использовать с

маслянистой системой. Добавки могут включать холестерин, ланолин (производные ланолина, пчелиный воск, жирные спирты, спирты шерстяного воска, эмульгаторы с низким ГЛБ (гидрофобно-липофильным балансом), а также различные ионные и неионные поверхностно-активные вещества, по отдельности или в комбинации.

Контролируемое или пролонгированное высвобождение трансдермальных или местных составов можно обеспечивать путем добавления добавок для замедленного высвобождения, таких как полимерные структуры, матрицы, которые доступны в данной области техники. Например, композиции можно вводить с помощью изделий, полученных методом горячей экструзии, таких как биоадгезивная пленка, полученная методом горячей экструзии. Состав может содержать перекрестно-сшитый полимерный состав на основе поликарбоновых кислот. Перекрестно-сшивающий агент может присутствовать в количестве, обеспечивающем достаточную адгезию, чтобы система оставалась прикрепленной к поверхности целевых эпителиальных или эндотелиальных клеток в течение времени, достаточного для необходимого высвобождения соединения.

Вкладка, трансдермальный пластырь, повязка или изделие могут содержать смесь или покрытие из полимеров, которые обеспечивают высвобождение фармацевтических агентов с постоянной скоростью в течение длительного периода времени. В некоторых вариантах осуществления изделие, трансдермальный пластырь или вкладка содержат водорастворимые порообразующие агенты, такие как полиэтиленгликоль (ПЭГ), которые можно смешивать с нерастворимыми в воде полимерами для увеличения долговечности вставки и продления высвобождения активных ингредиентов.

Трансдермальные устройства (вкладки, пластыри, повязки) также могут содержать нерастворимый в воде полимер. Полимеры, регулирующие скорость высвобождения, могут быть применимы для введения в участки, где можно использовать изменение pH для высвобождения. Эти полимеры, регулирующие скорость, можно наносить, используя непрерывную покровную пленку, во время процесса распыления и сушки с активным соединением. В одном варианте осуществления покровный состав используют для покрытия гранул, содержащих активные ингредиенты, спрессованные для образования твердой, биоразлагаемой вкладки.

Полимерный состав также можно использовать для обеспечения контролируемого или пролонгированного высвобождения. Можно использовать биоадгезивные полимеры, описанные в данной области техники. Например, гель с пролонгированным высвобождением и соединение могут быть включены в полимерную матрицу, например, гидрофобную полимерную матрицу. Примеры полимерной матрицы включают микрочастицы. Микрочастицы могут представлять собой микросферы, а сердцевина может быть выполнена из материала, отличного от полимерной оболочки. В альтернативном варианте полимер может быть отлит в виде тонкой пластины или пленки, порошка, полученного измельчением или другими стандартными методиками, или геля, такого как гидрогель. Полимер также может находиться в виде покрытия или части повязки, стента, катетера, сосудистого трансплантата или другого устройства для

облегчения доставки фармацевтического агента. Матрицы можно получать путем выпаривания растворителя, распылительной сушки, экстракции растворителем и другими способами, известными специалистам в данной области техники.

Предложены наборы с единичными дозами одного или более описанных в данном документе агентов, обычно в пероральных или инъекционных дозах. Такие наборы могут включать контейнер, содержащий единичную дозу, информационный вкладыш в упаковку с описанием применения и соответствующих преимуществ препаратов при лечении заболевания, и, необязательно, прибор или устройство для доставки композиции.

### **Способы лечения**

Убиквитин-специфическая протеаза 1 (USP1) является членом семейства протеаз, осуществляющих убиквитин-специфический процессинг. USP1 представляет собой деубиквитинизирующий фермент («DUB») и деубиквитинирует свои субстраты, участвующие в ключевых онкогенных путях с модуляцией их функции. Среди своих ролей USP1 может проявлять ДНК-опосредованную активацию на репликативной вилке, защищать вилку и способствовать выживаемости в клетках с дефицитом BRCA1. Поскольку потеря как USP1, так и BRCA1 приводит к деградации репликативной вилки, ингибирование USP1 может селективно снижать жизнеспособность или уничтожать опухолевые клетки с дефектами BRCA, не влияя на выживаемость клеток с нормальной функцией BRCA.

По оценкам, в Соединенных Штатах (США) наследственные мутации BRCA1 и BRCA2 присутствуют в 5-10% случаев рака молочной железы и 10-15% случаев рака яичника. Рак молочной железы представляет собой самый распространенный вид рака в мире и самую распространенную злокачественную опухоль у женщин. BRCA1 и BRCA2 можно выявить у по меньшей мере 5% не отобранных пациентов с раком молочной железы и приблизительно у 30% пациентов с семейным анамнезом развития рака молочной железы или яичника. В настоящее время варианты лечения, включая химиотерапию и ингибиторы иммунных контрольных точек, ограничены для пациентов с раком молочной железы с мутациями BRCA зародышевой линии, более агрессивным прогрессированием и повышенным риском рецидива. Хотя ингибиторы PARP были одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) в качестве монотерапии HER2-негативного рака молочной железы с вредной/предположительно вредной мутацией BRCA зародышевой линии, в некоторых случаях у пациентов с раком молочной железы можно наблюдать быстрое развитие резистентности к ингибиторам PARP. Рак яичника представляет гетерогенную группу солидных опухолей. В среднем каждый пятый случай рака яичника может быть связан с мутациями зародышевой линии. Из тех случаев рака яичника, которые имеют мутации зародышевой линии, 65-85% могут быть связаны с мутациями BRCA зародышевой линии. Как и в случае рака молочной железы, ингибиторы PARP могут быть первой линией поддерживающей терапии для пациентов с раком яичника с мутацией BRCA, однако у таких пациентов может развиваться резистентность к ингибиторам PARP.



Соединения, описанные в данном документе, можно применять в качестве ингибиторов USP1. Такие соединения могут проявлять антипролиферативную активность, селективную в отношении мутантных BRCA1 и/или BRCA2. Соединения, описанные в данном документе, можно применять для лечения рака с мутациями BRCA1 и/или BRCA2 или рака, положительного по гомологичной рекомбинации (ГР). Соединения, описанные в данном документе, могут проявлять антипролиферативную активность в раковых клетках с мутацией BRCA1 и/или BRCA2, в частности клетках MDA-MB-436. Соединения, описанные в данном документе, могут не проявлять аналогичную антипролиферативную активность в раковых клетках с BRCA дикого типа, в частности клетках SNG-M. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, могут демонстрировать селективность в отношении мутантного BRCA1 и/или BRCA2 по сравнению с BRCA дикого типа по меньшей мере в 50 раз, 100 раз, 150 раз, 200 раз, 250 раз, 300 раз, 350 раз, 400 раз, 450 раз, 500 раз, 550 раз, 600 раз или более.

Соединения, описанные в данном документе, можно применять в получении лекарственных средств для предотвращения или лечения заболеваний или состояний. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют в способе модуляции USP1 у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют в способе ингибирования USP1 у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют в способе ингибирования или снижения активности репарации ДНК, модулируемой USP1, у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с USP1, у субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, применяют в способе лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией USP, у субъекта. Кроме того, способ модуляции, ингибирования или лечения любого из заболеваний или состояний, описанных в данном документе, в нуждающегося в таком лечении субъекта включает введение субъекту фармацевтических композиций, содержащих по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, фармацевтически приемлемое пролекарство или фармацевтически приемлемый сольват, в терапевтически эффективных количествах.

Композиции, содержащие соединение(я), описанное(ые) в данном документе, можно вводить для профилактического и/или терапевтического лечения. В случаях терапевтического применения композиции вводят пациенту, уже имеющему заболевание или состояние, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичного прекращения симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого применения, будут зависеть от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, массы, ответа на лекарственные препараты и мнения лечащего врача.

В случаях профилактического применения композиции, содержащие соединения,

описанные в данном документе, вводят пациенту, предрасположенному или иным образом подверженному риску развития конкретного заболевания, нарушения или состояния. Такое количество определяют как «профилактически эффективные количество или дозу». При таком применении точные количества также зависят от состояния здоровья пациента, массы и т. п. При применении пациентом эффективные количества для этого применения, будут зависеть от тяжести, течения заболевания, нарушения или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, ответа на лекарственные препараты и мнения лечащего врача.

В случае, если состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача соединения можно вводить постоянно, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, с целью облегчения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

После улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии дозу или частоту приема, или и то, и другое, можно снижать, в зависимости от симптомов, до уровня, при котором сохраняется улучшение заболевания, нарушения или состояния. Однако пациенты могут нуждаться в периодическом лечении на долгосрочной основе при любом повторном появлении симптомов.

Количество заданного агента, которое будет соответствовать такому количеству, будет зависеть от таких факторов, как конкретное соединение, заболевание или состояние и его тяжесть, характеристики (например, масса) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но при этом может быть определено признанным в данной области техники способом в соответствии с конкретными обстоятельствами, связанными с конкретным случаем, включая, например, конкретный вводимый агент, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или хозяина, подлежащего лечению. В общем случае, однако, дозы, используемые для лечения взрослого человека, обычно находятся в диапазоне от около 0,02 до около 5000 мг в день, в некоторых вариантах осуществления - от около 1 до около 1500 мг в день. Необходимая доза предпочтительно может быть представлена в виде одной дозы или в виде разделенных доз, вводимых одновременно (или в течение короткого периода времени) или через соответствующие промежутки, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

Фармацевтическая композиция, описанная в данном документе, может быть представлена в единичных лекарственных формах, подходящих для однократного введения точных доз. В единичной лекарственной форме состав разделен на единичные дозы, содержащие соответствующие количества одного или более соединений. Единичная доза может быть представлена в виде упаковки, содержащей дискретные количества состава. Неограничивающими примерами являются упакованные таблетки или капсулы, а также порошки во флаконах или ампулах. Композиции водных суспензий могут быть упакованы в однодозовые повторно не закрывающиеся контейнеры. В альтернативном варианте можно использовать многодозовые повторно закрывающиеся контейнеры, в

случае чего в композицию обычно включают консервант. Исключительно в качестве примера, составы для парентерального введения могут быть представлены в форме единичных доз, которые включают, но не ограничиваются этим, ампулы, или в многодозовых контейнерах с добавленным консервантом.

Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем можно определять с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь этим, определение LD<sub>50</sub> (дозы, летальной для 50% популяции) и ED<sub>50</sub> (дозы, терапевтически эффективной для 50% популяции). Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс, который можно выразить как соотношение между LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub>. Соединения с высоким терапевтическим индексом являются предпочтительными. Данные, полученные в анализах на клеточных культурах и исследованиях на животных, можно использовать при составлении диапазона дозировок для применения человеком. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне циркулирующих концентраций, который включает ED<sub>50</sub> с минимальной токсичностью. Дозировка может варьироваться в этом диапазоне в зависимости от используемой лекарственной формы и применяемого пути введения.

В одном аспекте в изобретении предложен способ модуляции USP1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте в изобретении предложен способ ингибирования USP1 у субъекта, включающий введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

В одном аспекте в изобретении предложен способ ингибирования или снижения активности репарации ДНК, модулируемой USP1, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В одном аспекте в изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией USP1, у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

В одном аспекте в изобретении предложен способ лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией USP1, у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение представляет собой рак.

В одном аспекте в изобретении предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата может дополнительно включать комбинацию с другими биологически активными ингредиентами (например, вторым терапевтическим агентом). Другие биологически активные ингредиенты могут включать второй и отличный антинеопластический агент или второй агент, нацеленный на USP1-независимый механизм репарации ДНК. В некоторых вариантах осуществления введение соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата может дополнительно включать комбинацию с безмедикаментозной терапией. Безмедикаментозная терапия может включать хирургическое вмешательство, лучевую терапию и т. д. Такая комбинация соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов с другими биологически активными ингредиентами или безмедикаментозной терапией может усилить эффект соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемых солей или сольватов. Соединения, описанные в данном документе, можно вводить одновременно или последовательно с другими биологически активными ингредиентами, но по меньшей мере два или более соединений или биологически активных ингредиентов можно вводить в течение одного цикла или курса терапии. В некоторых вариантах осуществления второй терапевтический агент представляет собой ингибитор поли-АДФ-рибоза-полимеразы (PARP). В некоторых вариантах осуществления ингибитор USP1, описанный в данном документе, вводят вместе с двумя ингибиторами PARP. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PARP представляет собой олапариб, нирапариб, талазопариб или рукапариб.

В одном аспекте в изобретении предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой лейкоз, острый миелоидный лейкоз (ОМЛ), хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), неходжкинскую лимфому (НХЛ), лимфому Ходжкина (ЛХ) или множественную миелому (ММ).

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой карциному, плоскоклеточную карциному, аденокарциному, саркому, рак эндометрия, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак фаллопиевой трубы, первичный рак брюшной полости, рак толстой кишки, колоректальный рак, плоскоклеточную карциному аногенитальной области, меланому, почечно-клеточную карциному, рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточную карциному легкого, рак желудка, рак

мочевого пузыря, рак желчного пузыря, рак печени, рак щитовидной железы, рак гортани, рак слюнной железы, рак пищевода, рак головы и шеи, глиобластома, глиома, плоскоклеточную карциному головы и шеи, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, мезотелиому, саркому, гемобластоз, лейкоз, лимфому, неврому и их комбинации. В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению способами по настоящему изобретению, включает, например, карциному, плоскоклеточную карциному (например, цервикального канала, века, конъюнктивы, влагалища, легкого, ротовой полости, кожи, мочевого пузыря, языка, гортани и пищевода), аденокарциному (например, предстательной железы, тонкого кишечника, эндометрия, цервикального канала, толстого кишечника, легкого, поджелудочной железы, пищевода, прямой кишки, матки, желудка, молочной железы и яичника). В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению способами по настоящему изобретению, включает саркому (например, миогенную саркому), лейкоз, неврому, меланому и лимфому. В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению способами по настоящему изобретению, представляет собой рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению способами лечения по настоящему изобретению, представляет собой трижды негативный рак молочной железы (ТНРМЖ). В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению способами лечения по настоящему изобретению, представляет собой рак яичника. В некоторых вариантах осуществления рак, подлежащий лечению способами лечения по настоящему изобретению, представляет собой колоректальный рак. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом по гомологичной рекомбинации. В некоторых вариантах осуществления рак содержит раковые клетки с мутацией в гене, кодирующем p53.

В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция пациентов, подлежащих лечению фармацевтической композицией по настоящему изобретению, имеют солидную опухоль. В некоторых вариантах осуществления солидная опухоль представляет собой меланому, почечно-клеточную карциному, рак легкого, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак желчного пузыря, рак гортани, рак печени, рак щитовидной железы, рак желудка, рак слюнной железы, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы или карциному из клеток Меркеля. В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция пациентов, подлежащих лечению фармацевтической композицией по настоящему изобретению, имеют гемобластоз. В некоторых вариантах осуществления пациент имеет гемобластоз, такой как диффузная В-крупноклеточная лимфома («ДВККЛ»), лимфома Ходжкина («ЛХ»), неходжкинская лимфома («НХЛ»), фолликулярная лимфома («ФЛ»), острый миелоидный лейкоз («ОМЛ») или множественная миелома («ММ»). В некоторых вариантах осуществления пациент или популяция пациентов, подлежащих лечению, имеют рак, выбранный из группы, состоящей из рака яичника, рака легкого и меланомы.

Конкретные примеры видов рака, которые можно предотвращать и/или лечить в

соответствии с настоящим изобретением, включают, но не ограничиваются этим, следующие: рак почки, рак почки, мультиформная глиобластома, метастатический рак молочной железы; карцинома молочной железы; саркома молочной железы; нейрофиброма; нейрофиброматоз; детские опухоли; нейробластома; злокачественная меланома; карциномы эпидермиса; лейкозы, такие как, но не ограничиваясь эти, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарные лейкозы, такие как миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный, эритролейкемические лейкозы и миклодиспластический синдром, хронические лейкозы, такие как, но не ограничиваясь этим, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз; истинная полицитемия; лимфомы, такие как, но не ограничиваясь этим, болезнь Ходжкина, неходжкинская болезнь; множественные миеломы, такие как, но не ограничиваясь этим, тлеющая множественная миелома, несекреторная миелома, остеосклеротическая миелома, плазматочный лейкоз, солитарная плазмацитома и экстрамедуллярная плазмацитома; макроглобулинемия Вальденстрема; моноклональная гаммопатия неопределенной значимости; доброкачественная моноклональная гаммопатия; болезнь тяжелых цепей; рак костей и саркомы соединительной ткани, такие как, но не ограничиваясь этим, саркома костей, миеломное заболевание костей, множественная миелома, остеосаркома костей, индуцированная холестеатомой, болезнь Педжета костей, остеосаркома, хондросаркома, саркома Юинга, злокачественная гигантоклеточная опухоль, но не только, фибросаркома костей, хордома, паростальная остеома, саркомы мягких тканей, ангиосаркома (гемангиосаркома), фибросаркома, саркома Капоши, лейомиосаркома, липосаркома, лимфангиосаркома, неврилеммома, рабдомиосаркома и синовиальная саркома; опухоли головного мозга, такие как, но не ограничиваясь этим, глиома, астроцитомы, глиома ствола головного мозга, эпендимомы, олигодендроглиомы, неглиальная опухоль, акустическая невринома, краниофарингиома, медуллобластома, менингиома, пинеоцитомы, пинеобластома и первичная лимфома головного мозга; рак молочной железы, включая, но не ограничиваясь этим, аденокарциному, лобулярную (мелкоклеточную) карциному, внутрипротоковую карциному, медуллярный рак молочной железы, муцинозный рак молочной железы, тубулярный рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, болезнь Педжета (включая ювенильную болезнь Педжета) и воспалительный рак молочной железы; рак надпочечников, такой как, но не ограничиваясь этим, феохромоцитомы и адренокортикальная карцинома; рак щитовидной железы, такой как, но не ограничиваясь этим, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медуллярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы; рак поджелудочной железы, такой как, но не ограничиваясь этим, инсулинома, гастринома, глюкагонома, випома, соматостатин-секретирующая опухоль и карциноидная опухоль или опухоль из островковых клеток; раки гипофиза, такие как, но не ограничиваясь этим, болезнь Кушинга, пролактин-секретирующая опухоль, акромегалия и несахарный диабет; раки глаза, такие как, но не ограничиваясь этим,

глазная меланома, такая как меланома радужной оболочки, хороидальная меланома и меланома цилиарного тела, и ретинобластома; раки влагалища, такие как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома и меланома; рак вульвы, такой как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточная карцинома, меланома, аденокарцинома, базальноклеточная карцинома, саркома и болезнь Педжета; раки шейки матки, такие как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточная карцинома и аденокарцинома; раки матки, такие как, но не ограничиваясь этим, карцинома эндометрия и саркома матки; раки яичника, такие как, но не ограничиваясь этим, эпителиальная карцинома яичника, пограничная опухоль, герминогенная опухоль и стромальная опухоль; карцинома шейки матки; раки пищевода, такие как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак, аденокарцинома, аденокистозная карцинома, мукоэпидермоидная карцинома, аденосквамозная карцинома, саркома, меланома, плазмоцитомы, веррукозная карцинома и овсяноклеточная (мелкоклеточная) карцинома; раки желудка, такие как, но не ограничиваясь этим, аденокарцинома, грибовидная (полипоидная), язвенная, поверхностно распространяющаяся, диффузно распространяющаяся, злокачественная лимфома, липосаркома, фибросаркома и карциносаркома; раки толстой кишки; колоректальный рак, KRAS-мутированный колоректальный рак; карцинома толстой кишки; раки прямой кишки; раки печени, такие как, но не ограничиваясь этим, гепатоцеллюлярная карцинома и гепатобластома, раки желчного пузыря, такие как аденокарцинома; холангиокарциномы, такие как, но не ограничиваясь этим, папиллярная, узловатая и диффузная; раки легкого, такие как KRAS-мутированный немелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, плоскоклеточная карцинома (эпидермоидная карцинома), аденокарцинома, крупноклеточная карцинома и мелкоклеточный рак легкого; карцинома легкого; рак яичка, такой как, но не ограничиваясь этим, герминальная опухоль, семинома, анапластическая, классическая (типичная), сперматоцитарная, несеминома, эмбриональная карцинома, тератома-карцинома, хориокарцинома (опухоль желточного мешка), раки предстательной железы, такие как, но не ограничиваясь этим, андроген-независимый рак предстательной железы, андроген-зависимый рак предстательной железы, аденокарцинома, лейомиосаркома и рабдомиосаркома; раки полового члена; раки полости рта, такие как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточная карцинома; базальные раки; раки слюнной железы, такие как, но не ограничиваясь этим, аденокарцинома, мукоэпидермоидная карцинома и аденокистозная карцинома; раки глотки, такие как, но не ограничиваясь этим, плоскоклеточный рак и веррукозный рак; раки кожи, такие как, но не ограничиваясь этим, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома и меланома, поверхностная распространяющаяся меланома, узловатая меланома, злокачественная меланома лентиго, акралантигинозная меланома; раки почки, такие как, но не ограничиваясь этим, почечно-клеточный рак, аденокарцинома, гипернефрома, фибросаркома, переходно-клеточный рак (почечной лоханки и/или мочеточника); почечная карцинома; опухоль Вильмса; раки мочевого пузыря, такие как, но не ограничиваясь этим, переходно-клеточный рак, плоскоклеточный

рак, аденокарцинома, карциносаркома. Кроме того, виды рака включают миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному и папиллярную аденокарциному.

В одном аспекте в изобретении предложен способ лечения рака у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, или фармацевтической композиции, описанной в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рак может содержать раковые клетки с повышенными уровнями экспрессии мРНК RAD 18. В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни RAD 18 представляют собой повышенные уровни белка RAD 18. В некоторых вариантах осуществления уровни RAD 18 можно выявлять, используя количественные методы, такие как микроматрицы, РНК-секвенирование или полимеразная цепная реакция с обратной транскриптазой (ОТ-ПЦР). В некоторых вариантах осуществления уровни RAD 18 в раковой клетке можно выявлять до введения соединений, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления уровни RAD 18 можно выявлять в раковом образце, полученном от субъекта. В некоторых вариантах осуществления, если субъект имеет повышенные уровни RAD 18, субъекта можно лечить соединениями, описанными в данном документе. В некоторых вариантах осуществления повышенные уровни RAD 18 в раковых клетках указывают на то, что субъект, которому вводят соединения или фармацевтические композиции, описанные в данном документе, восприимчив к лечению с помощью соединений или фармацевтических композиций, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения не вводят субъекту с повышенными уровнями RAD 18.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом пути репарации повреждений ДНК. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с мутацией BRCA1 или BRCA2, резистентный или рефрактерный к ингибитору PARP. В некоторых вариантах осуществления рак содержит клетки с повышенными уровнями RAD 18, при этом повышенные уровни RAD 18 являются по меньшей мере настолько же высокими, как и уровни мРНК и/или белка RAD 18 в клетках ES2 или клетках HEP3B217.

В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с мутацией BRCA1 и/или рак с мутацией BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с BRCA1 или BRCA2 дикого типа. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом BRCA1. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак содержит раковые клетки с мутацией в гене, который кодирует BRCA1 и/или BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с



мутацией BRCA1 и рак с дефицитом BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак с дефицитом BRCA1 и рак с мутацией BRCA2. В некоторых вариантах осуществления рак содержит клетки с повышенными уровнями RAD 18, при этом повышенные уровни RAD 18 являются по меньшей мере настолько же высокими, как и уровни мРНК и/или белка RAD 18 в клетках ES2 или клетках HEP3B217.

### **ПРИМЕРЫ**

Следующие примеры предложены для иллюстрации, но не для ограничения заявляемого изобретения. Следующие примеры дополнительно иллюстрируют изобретение, но, конечно, их не следует воспринимать как ограничивающие каким-либо образом его объем.

Следующие схемы синтеза предложены в целях иллюстрации, а не ограничения. Следующие примеры иллюстрируют различные способы создания соединений, описанных в данном документе. Понятно, что специалисты в данной области техники смогут получить эти соединения аналогичными способами или комбинируя другие способы, известные специалистам в данной области техники. Также понятно, что специалист в данной области сможет получить соединения аналогичным описанному ниже способом, используя соответствующие исходные материалы и модифицируя путь синтеза по мере необходимости. В общем случае исходные материалы и реагенты могут быть получены от коммерческих поставщиков или синтезированы в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области техники, или приготовлены, как описано в данном документе.

Соединения и соли формул (I), (Ia), (Ib), (II), (II'), (IIa), (IIa-1), (IIa-1a), (IIb), (IIb-1), (IIb-1a), (IIc), (IIc'), (IIc-1), (IId), (IId'), (IId-1), (IIE), (IIf), (IIg) и (VI) можно синтезировать в соответствии с одной или более иллюстративными схемами в данном документе и/или методиками, известными в данной области техники. Материалы, используемые в данном документе, являются коммерчески доступными или полученными способами синтеза, в целом известными в данной области техники. Эти схемы не ограничены соединениями, перечисленными в примерах, или конкретными заместителями, которые используются в иллюстративных целях. Хотя ниже на схемах синтеза описаны и проиллюстрированы различные этапы, в некоторых случаях эти этапы можно проводить в порядке, отличном от порядка, показанного ниже. Нумерация групп R на каждой схеме не обязательно соответствует нумерации в формуле изобретения или на других схемах или в таблицах в данном документе.

### **Примеры А \_ Биологические анализы**

#### **Пример А1: Ферментативный анализ**

Использовали рекомбинантную USP1/UAF1 человека, экспрессируемую в инфицированных бакуловирусом клетках Sf21 (R&D, E-568-050). Исследуемое соединение и/или носитель инкубировали с 2 нМ USP1/UAF1 в модифицированном буфере ГЭПЭС, pH 8,0, в течение 15 минут при КТ. Реакцию инициировали добавлением 500 нМ убиквитин родамина 110 (R&D, U-555-050) для считывания кинетики. Изменение

наклона интенсивности флуоресценции считывали спектрофлуориметрически на 485 нм/535 нм. Зависимость доза - ответ для исследуемых соединений или эталонного соединения ML-323 анализировали посредством нелинейной регрессии в программном обеспечении GraphPad prism. Результаты этого анализа проиллюстрированы в таблице 2.

#### **Пример А2: Культура клеток рака молочной железы MDA-MB-436**

Клетки MDA-MB-436 выращивали в среде Лейбовица L-15 с 10 мкг/мл инсулина, 16 мкг/мл глутатиона, 10% ФБС. Клетки пассировали при субконфлюэнтности после обработки трипсином и поддерживали в инкубаторах при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>.

#### **Пример А3: Анализ пролиферации клеток рака молочной железы MDA-MB-436**

Пролиферацию клеток определяли, используя люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo® (Promega, № G7573). Клетки MDA-MB-436 высевали в 384-луночные планшеты и оставляли для присоединения на 24 ч. Соединения добавляли в 384-луночный планшет с помощью ЕСНО и инкубировали при 37 °С в увлажненной атмосфере с 5% CO<sub>2</sub>. Через 7 дней в 384-луночные планшеты добавляли CellTiter-Glo, содержимое смешивали на орбитальном шейкере при 400g в течение 2 мин перед центрифугированием планшета в течение 2 мин при 1000 об/мин. После инкубации при КТ в течение 30 мин считывали люминесценцию на envision. Результаты этого анализа проиллюстрированы в таблице 2.

#### **Примеры В \_ Химический синтез**

##### **Пример В1: Метод ЖХМС**

Методы ЖХМС, используемые в следующих процедурах синтеза, приведены в таблице 3.

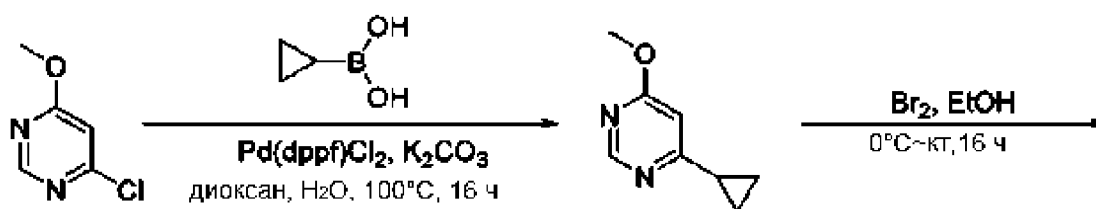
#### **Таблица 3: Характеристики метода ЖХМС**

(скорость потока выражена в мл/мин; температура колонки (Т) в °С; время прогона в минутах).

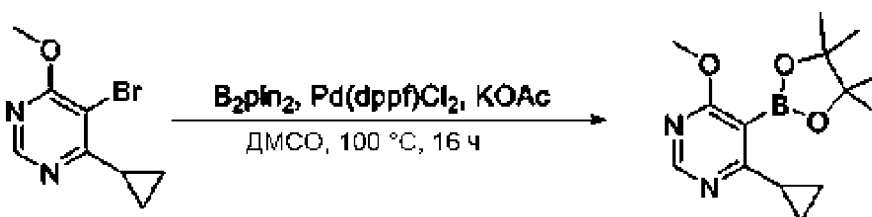
Характеристика метода	Инструмент	Колонка	Подвижная фаза	Градиент	Скорость потока ---- Колонка Т	Время прогона
Метод А	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A и Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5µм 50*4,6 мм	А: МК, 0,1% в воде, В: МК, 0,1% в CH <sub>3</sub> CN	70% А в течение 0,4 мин, до 5% А за 1,6 мин, 5% А в течение	2,0 мл/мин ---- 40 °С	2,6 мин

				0,6 мин		
Метод В	Shimadzu: LC-MS2020 - SPD-M20A и Alltech 3300ELSD	SunFire C18 5μм 50*4,6 мм	А: МК, 0,1% в воде, В: МК, 0,1% в CH <sub>3</sub> CN	50% А в течение 0,4 мин, до 5% А за 1,6 мин, 5% А в течение 0,6 мин	2,0 мл/мин ---- 40 °С	2,6 мин

**Пример В2: Синтез промежуточного соединения А:**



**Промежуточное соединение А-1**



**Промежуточное соединение А-2**

**Промежуточное соединение А**

**4-циклопропил-6-метоксипиримидин**

В раствор 4-хлор-6-метоксипиримидина (150,00 г, 1,04 моль) в диоксане (1500 мл) и H<sub>2</sub>O (300 мл) добавляли циклопропилбороновую кислоту (178,27 г, 2,08 моль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (286,82 г, 2,08 моль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (75,92 г, 0,10 моль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере Ar. Затем смесь разводили водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (400 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ПЭ/EtOAc=20/1 с получением необходимого продукта (82,10 г, 0,55 моль, 53%) в виде желтого масла. **ЖХМС:** Время удержания: 1,157 мин, (M+H)<sup>+</sup>=151,1, метод А.

**5-бром-4-циклопропил-6-метоксипиримидин**

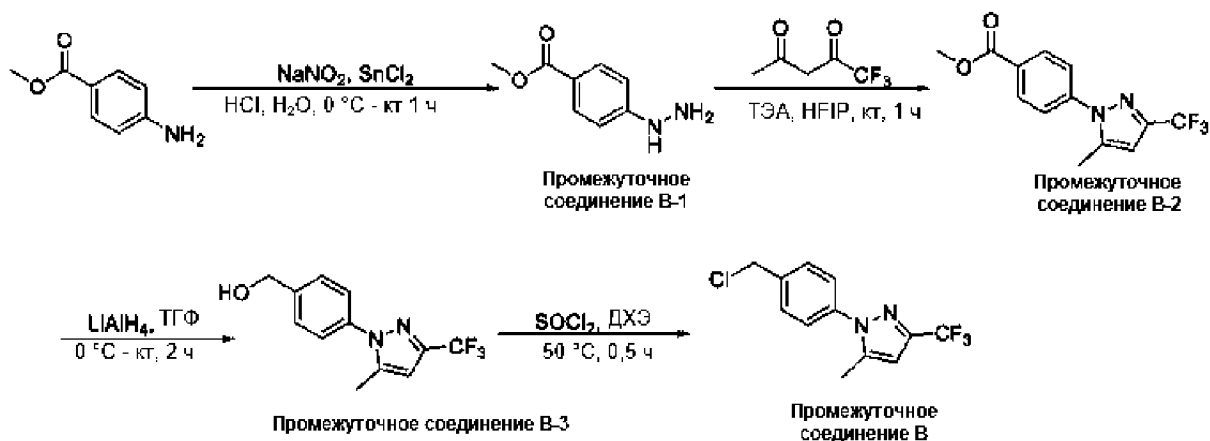
В раствор 4-циклопропил-6-метоксипиримидина (82,00 г, 546,01 ммоль) в EtOH (900 мл) добавляли Br<sub>2</sub> (30,85 мл, 600,61 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Суспензию фильтровали и промывали MeOH (200 мл). Твердое вещество сушили с получением необходимого продукта (99,70 г, 435,22 ммоль, 80%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** Время

удержания: 1,707 мин,  $(M+H)^+ = 229,1$ , метод А.

#### 4-циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин

В раствор 5-бром-4-циклопропил-6-метоксипиримидина (50,00 г, 218,26 ммоль) в ДМСО (500 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (110,88 г, 436,53 ммоль), KOAc (64,26 г, 654,79 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (15,97 г, 21,83 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере Ar. Затем смесь разводили 600 мл воды и экстрагировали EtOAc (500 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл x 3), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ПЭ/EtOAc=10:1 с получением необходимого продукта (28,00 г, 101,40 ммоль, 46%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС**: Время удержания: 1,627 мин,  $(M+H)^+ = 277,2$ , метод А. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ=8,59 (с, 1 H), 3,86 (с, 3 H), 2,05-2,02 (м, 1H), 1,32 (с, 12 H), 1,04-1,00 (м, 4 H).

#### Пример В3: Синтез промежуточного соединения В:



#### метил 4-гидразинилбензоата гидрохлорид

В суспензию метил 4-аминобензоата (3,00 г, 19,85 ммоль) в воде (65 мл) и конц. HCl (25 мл) каплями добавляли раствор нитрита натрия (1,51 г, 21,83 ммоль) в воде (15 мл) при 0 °С. Смесь выдерживали при 0°C в течение 45 минут и добавляли раствор SnCl<sub>2</sub> (3,76 г, 19,85 ммоль) в конц. HCl (10 мл). После завершения добавления температуру давали медленно повышаться до достижения комнатной температуры. Суспензию фильтровали, а твердое вещество промывали насыщенным солевым раствором (50 мл) и диэтиловым эфиром (50 мл). Твердое вещество сушили с получением необходимого продукта (3,02 г, 18,19 ммоль, 92%) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС**: Время удержания: 0,827 мин,  $(M+H)^+ = 167,1$ , метод А.

#### метил 4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензоат

В раствор метил 4-гидразинилбензоата гидрохлорида (1,98 г, 11,92 ммоль) и 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (1,84 г, 11,92 ммоль) в ГФИП (20 мл) медленно добавляли ТЭА (2,41 г, 23,84 ммоль) при 0 °С. Смесь нагревали до комнатной температуры и

перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (с элюированием 15% этилацетатом в петролейном эфире) с получением необходимого продукта (2,2 г, 7,75 ммоль, 65% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 1,887 мин, (M+H)<sup>+</sup>=285,0, метод А.

#### (4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)метанол

В раствор метил 4-[5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил]бензоата (1,70 г, 5,99 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (0,45 г, 11,98 ммоль) при 0 °С. Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь разводили ТГФ (20 мл) и гасили водой (0,5 мл) при 0 °С. Через 0,5 ч добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Затем суспендированный раствор перемешивали около 15 минут и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением остатка. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием 30% этилацетатом в петролейном эфире) с получением необходимого продукта (0,75 г, 2,93 ммоль, 49%) в виде желтого масла ЖХМС: Время удержания: 1,677 мин, (M+H)<sup>+</sup>=257,0, метод А.

#### 1-(4-(хлорметил)фенил)-5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол

В раствор (4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)метанола (0,75 г, 2,93 ммоль) в ДХЭ (15 мл) одной частью добавляли SOCl<sub>2</sub> (1,04 г, 8,78 ммоль). После перемешивания реакции при 50 °С в течение 0,5 ч смесь охлаждали до 0 °С и гасили водой (10 мл). Полученный раствор нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали ДХМ (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением необходимого продукта (0,5 г, 1,82 ммоль, 62%) в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. ЖХМС: Время удержания: 1,917 мин, (M+H)<sup>+</sup>=275,0, метод А.

#### Пример В4: Синтез промежуточного соединения С:



#### 2-(4-гидразинилфенил)уксусная кислота

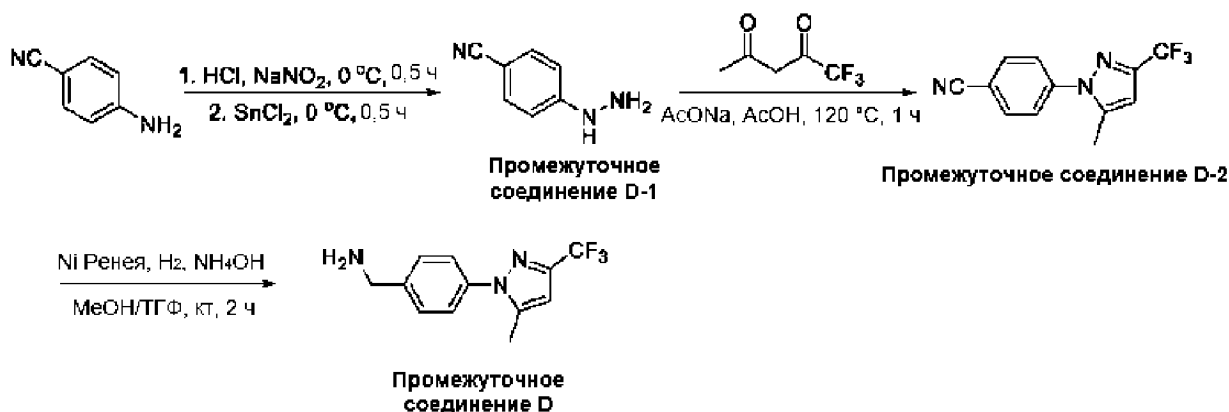
Раствор NaNO<sub>2</sub> (2,28 г, 33,08 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл) каплями добавляли в раствор 2-(4-аминофенил)уксусной кислоты (5,00 г, 33,08 ммоль) в конц. HCl (25 мл) и H<sub>2</sub>O (65 мл) при 0 °С в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Затем каплями добавляли раствор SnCl<sub>2</sub> (18,75 г, 99,23 ммоль) в конц. HCl (10 мл) при 0 °С. После перемешивания в течение 1,5 ч смесь фильтровали и промывали MeCN (15 мл X 2) с

получением необходимого продукта (5,00 г, 30,09 ммоль, 91% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 0,324 мин,  $(M+H)^+ = 167,1$ , метод А.

### 2-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)уксусная кислота

В раствор 2-(4-гидразинилфенил)уксусной кислоты (5,00 г, 30,09 ммоль) в ГФИП (15 мл) добавляли 1,1,1-трифторпентан-2,4-дион (4,64 г, 30,09 ммоль) и ТЭА (6,09 г, 60,17 ммоль) при 0 °С в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Затем добавляли HCl (1 моль/л, 15 мл), чтобы довести pH до 5 ~ 6. Смесь экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл) и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта (5,00 г, 17,6 ммоль, 59% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 1,683 мин,  $(M+H)^+ = 285,0$ , метод А.

### Пример В5: Синтез промежуточного соединения D:



### 4-гидразинилбензонитрила гидрохлорид

В охлажденную (от -5 до 0 °С) и перемешиваемую суспензию 4-аминобензонитрила (10,00 г, 84,65 ммоль) в конц. HCl (100 мл) каплями добавляли водный раствор нитрита натрия (6,42 г, 93,11 ммоль). В этот охлажденный (0 °С) добавляли дигидрат двухлористого олова (42,086 г, 186,22 ммоль) в концентрированной хлористоводородной кислоте, перемешивая и поддерживая температуру ниже 0 °С. Полученный раствор дополнительно перемешивали в течение 30 мин. Образованный белый осадок собирали путем фильтрации и промывали Et<sub>2</sub>O (50 мл) с получением необходимого продукта (10,00 г, 58,96 ммоль, 70%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=10,55 (с, 2 H), 9,12 (с, 1 H), 7,73 (д, *J*=8,8 Гц, 2 H), 7,04 (д, *J*=8,8 Гц, 2 H)

### 4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрил

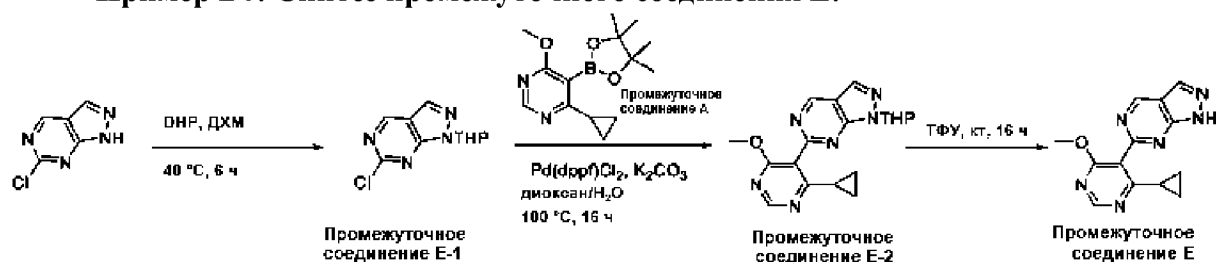
Смесь 4-гидразинилбензонитрила гидрохлорида (10,00 г, 58,96 ммоль), 1,1,1-трифторпентан-2,4-диона (15,035 г, 97,63 ммоль), ацетата натрия (12,32 г, 150,21 ммоль) и уксусной кислоты (100 мл) перемешивали в течение 1 ч при 120 °С. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством хроматографии на силикагеле (ПЭ/EtOAc от 50/1 до 10/1) с получением необходимого продукта (6,90 г, 27,5 ммоль, 47%) в виде бледно-желтого

твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =8,08-8,06 (м, 2 Н), 7,86-7,84 (м, 2 Н), 6,84 (с, 1 Н), 2,44 (с, 3 Н)

#### (4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)метанамин

В смесь 4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензонитрила (500 мг, 1,99 ммоль) в MeOH (15 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли гидроксид аммония (1 мл), а затем добавляли избыточное количество влажного Ni Ренея. В условиях давления водорода (0,5 МПа) перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. ЖХМС: Время удержания: 0,813 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 256,0$ , метод А.

#### Пример В6: Синтез промежуточного соединения E:



#### 6-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин

Смесь 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (500 мг, 3,23 ммоль), пиридин-1-ия 4-метилбензол-1-сульфоната (81 мг, 0,32 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пирана (544 мг, 6,47 ммоль) в ДХМ (10 мл) перемешивали при 40°C в течение 6 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ/EtOAc от 10/1 до 3/1 с получением необходимого продукта (720 мг, 3,02 ммоль, 93%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 1,635 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 239,0$ , метод А.

#### 6-(4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин

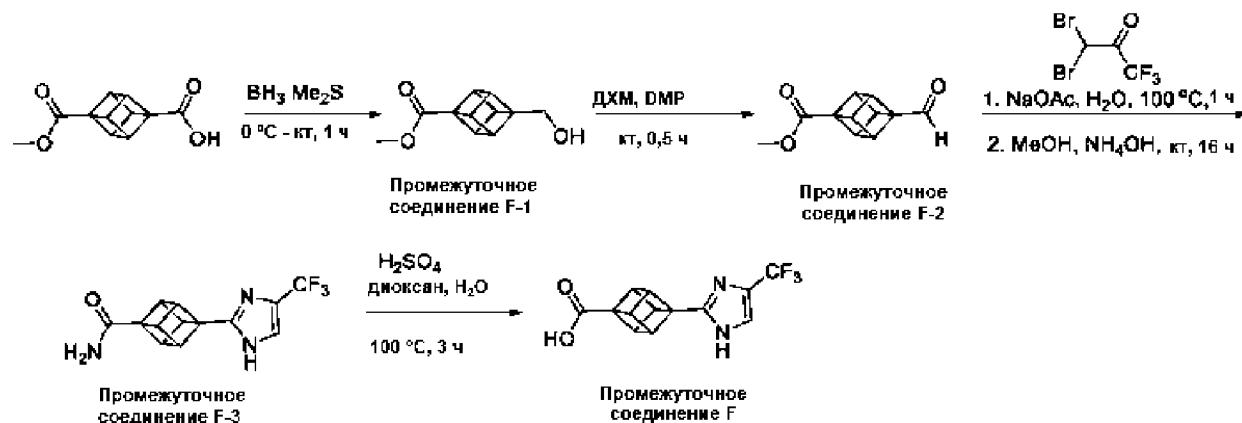
Смесь 6-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (200 мг, 0,84 ммоль), 4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (347 мг, 1,26 ммоль), Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (123 мг, 0,17 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (290 мг, 2,09 ммоль) в диоксане (8 мл)/воде (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, разводили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ/EtOAc от 10/1 до 1/1 с получением необходимого продукта (252 мг, 0,72 ммоль, 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 1,407 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 353,2$ , метод А.

#### 6-(4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин

Раствор 6-(4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин-5-ил)-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (215 мг, 0,61 ммоль) в ТФУ (10 мл) перемешивали при

комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в ДХМ (20 мл). Раствор промывали насыщ. раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (200 мг) в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. **ЖХМС:** Время удержания: 0,958 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+=269,1$ , метод А.

#### Пример В7: Синтез промежуточного соединения F:



#### Метил 4-(гидроксиметил)кубан-1-карбоксилат

В раствор 4-(метоксикарбонил)кубан-1-карбоновой кислоты (1,80 г, 8,73 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли комплекс диметилсульфида борана (5,238 мл, 2 моль/л, 10,476 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{Ar}$ . Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Затем смесь гасили водой (30 мл) при  $0^\circ\text{C}$  и концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Смесь экстрагировали ДХМ (30 мл x 3), а объединенные органические фракции промывали соевым раствором (15 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта (1,60 г, 8,32 ммоль, 95%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР: (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta=4,53$  (т,  $J=5,4$  Гц, 1 H), 4,05-4,02 (м, 3 H), 3,80-3,77 (м, 3 H), 3,61 (с, 3 H), 3,51 (д,  $J=5,6$  Гц, 2 H)

#### метил 4-формилкубан-1-карбоксилат

В раствор метил 4-(гидроксиметил)кубан-1-карбоксилата (1,68 г, 8,74 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли перйодинан Десса - Мартина (4,08 г, 9,61 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 0,5 ч. В смесь добавляли насыщ. раствор  $\text{NaHCO}_3$  (15 мл) и  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (15 мл). После перемешивания в течение 10 мин, смесь экстрагировали ДХМ (10 мл x 6). Объединенные органические фракции сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта (1,20 г, 6,31 ммоль, 72%) в виде белого твердого вещества.

#### 4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-карбоксамид

Смесь 3,3-дибром-1,1,1-трифторпропан-2-она (2,214 г, 8,20 ммоль) и ацетата натрия (1,04 г, 12,62 ммоль) в воде (5 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, а затем охлаждали до КТ. Добавляли смесь метил 4-формилкубан-1-карбоксилата (1,20 г, 6,31

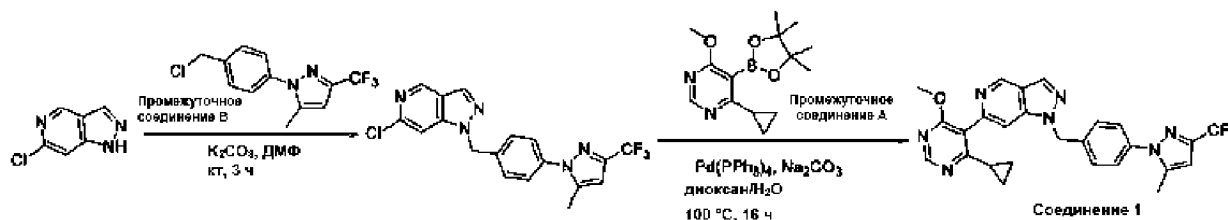


ммоль), MeOH (20 мл) и гидроксида аммония (10 мл), а полученную смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,77 г) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** Время удержания: 0,891 мин,  $(M+H)^+ = 282,1$ , метод А.

#### 4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-карбоновая кислота

Раствор 4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-карбоксамид (1,77 г, 6,30 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли в 3 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (6 мл). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, концентрировали и растворяли в воде (15 мл). Раствор подщелачивали с помощью 2 н. NaOH до pH=7. Смесь концентрировали при пониженном давлении и растворяли в ДХМ/MeOH (10/1). После перемешивания в течение 0,5 ч суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта (1,50 г, 5,32 ммоль, 84%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** Время удержания: 1,350 мин,  $(M+H)^+ = 283,1$ , метод А.

#### Пример В8: Синтез соединения 1



#### 6-хлор-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин

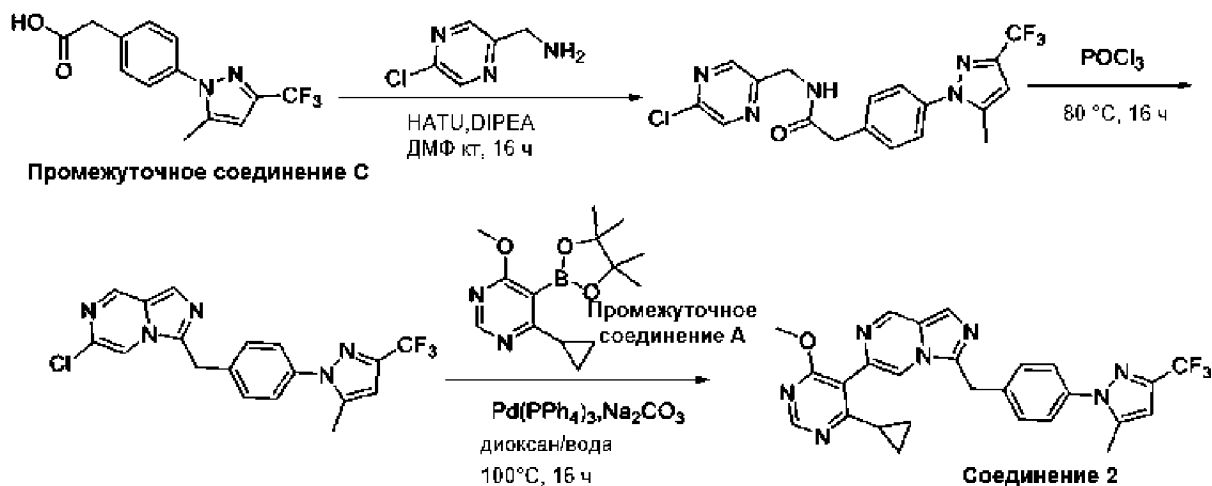
В раствор 6-хлор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (200 мг, 1,30 ммоль) и 1-[4-(хлорметил) фенил]-5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразола (0,36 г, 1,30 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,36 г, 2,61 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (35 мл), а полученный раствор экстрагировали три раза этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (25 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА=3/2) с получением необходимого продукта (0,17 г, 0,43 ммоль, 33%) в виде бесцветного масла. **ЖХМС:** Время удержания: 1,869 мин,  $(M+H)^+ = 392,0$ , метод А.

#### 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридин

В раствор 6-хлор-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридина (0,12 г, 0,31 ммоль) и 4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0,13 г, 0,47 ммоль) в диоксане/воде (6 мл/1 мл) добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,10 г, 0,93 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,04 г, 0,03 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали три

раза этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА=3/2) с получением необходимого продукта (0,05 г, 0,099 ммоль, 32%). **ЖХМС:** время удержания: 1,710 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+=506,2$ , метод А.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta=9,17$  (с, 1 H), 8,59 (с, 1 H), 8,40 (с, 1 H), 7,76 (с, 1 H), 7,51-7,44 (м, 4 H), 6,56 (с, 1 H), 5,81 (с, 2 H), 3,87 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 1,64-1,59 (м, 1 H), 1,13-1,11 (м, 2 H), 0,87-0,85 (м, 2H).

### Пример В9: Синтез соединения 2



### N-((5-хлорпиазин-2-ил)метил)-2-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиазол-1-ил)фенил)ацетамид

В раствор 2-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиазол-1-ил)фенил)уксусной кислоты (1800 мг, 6,34 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли (5-хлорпиазин-2-ил)метанамин (927 мг, 6,48 ммоль), НАТУ (3684 мг, 9,69 ммоль) и ДИПЭА (4174 мг, 32,29 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Затем смесь разводили водой (15 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием ПЭ/ЭА=от 100/0 до 1/1) с получением необходимого продукта (2000 мг, 4,88 ммоль, 77% выход) в виде желтого масла. **ЖХМС:** Время удержания: 1,540 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+=410,1$ , метод А.

### 6-хлор-3-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиазол-1-ил)бензил)имидазо[1,5-а]пиазин

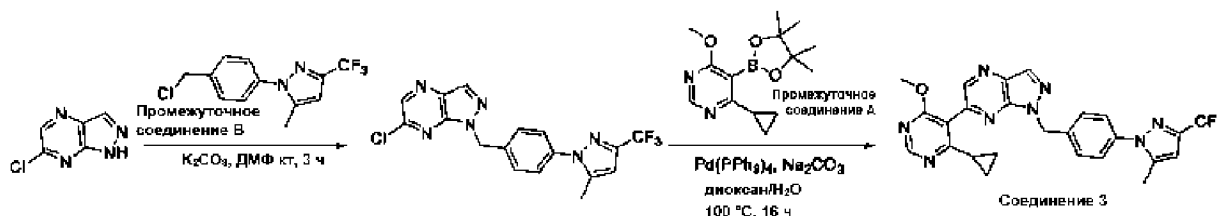
Раствор N-((5-хлорпиазин-2-ил)метил)-2-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиазол-1-ил)фенил)ацетамида (800 мг, 1,95 ммоль) в  $\text{POCl}_3$  (15 мл) перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ и концентрировали в вакууме. Остаток разводили ДХМ (15 мл) и гасили ледяной водой (10 мл). Смесь

экстрагировали ДХМ (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием ПЭ/ $\text{EtOAc}$ =от 5/1 до 1/1) с получением необходимого продукта (400 мг, 1,02 ммоль, 52% выход) в виде желтого масла. **ЖХМС:** Время удержания: 1,718 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 392,0$ , метод А.

### 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)имидазо[1,5-а]пиразин

В раствор 6-хлор-3-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)имидазо[1,5-а]пиразина (60 мг, 0,153 ммоль) в диоксане (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавляли  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (18 мг, 0,02 ммоль),  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (33 мг, 0,31 ммоль) и 4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (51 мг, 0,18 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, разводили водой (15 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (15 мл) и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА=1/1) с получением необходимого продукта (30,00 мг, 0,059 ммоль, 39% выход). **ЖХМС:** время удержания: 1,631 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 506,2$ , метод А.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta = 9,12$  (д,  $J = 1,6$  Гц, 1 Н), 8,57 (с, 1 Н), 8,22 (с, 1 Н), 7,97 (д,  $J = 0,8$  Гц, 1 Н), 7,49-7,41 (м, 4 Н), 6,56 (с, 1 Н), 4,61 (с, 2 Н), 3,89 (с, 3 Н), 2,32 (с, 3 Н), 1,88-1,84 (м, 1 Н), 1,14-1,10 (м, 2 Н), 0,92-0,88 (м, 2 Н).

### Пример В10: Синтез соединения 3



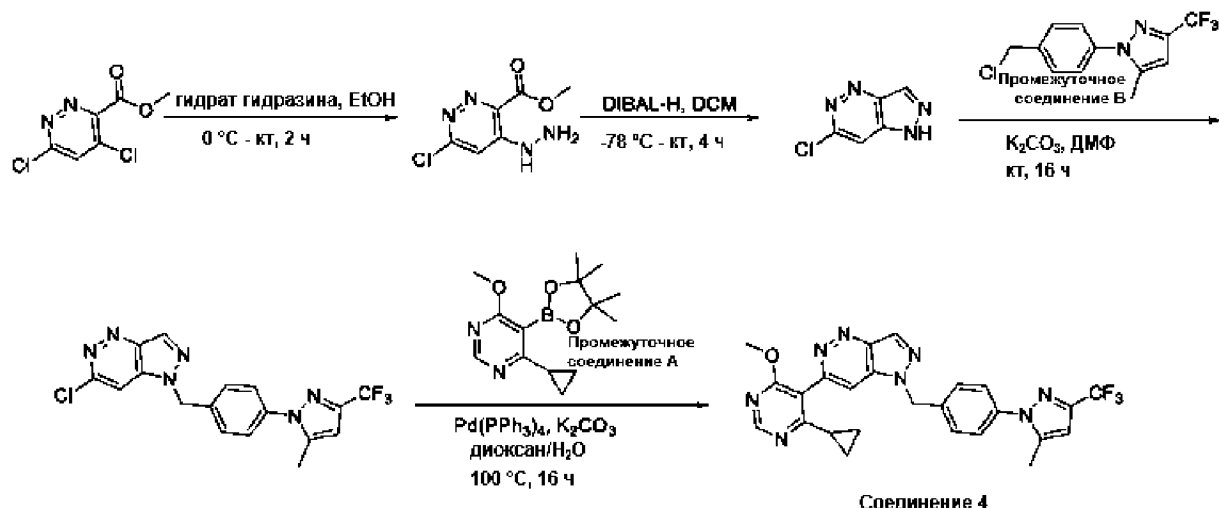
### 6-хлор-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-1Н-пиразоло[3,4-в]пиразин

В раствор 6-хлор-1Н-пиразоло[3,4-в]пиразина (0,20 г, 1,29 ммоль) и 1-[4-(хлорметил) фенил]-5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразола (0,36 г, 1,31 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,36 г, 2,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл), а полученный раствор экстрагировали три раза этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА=3/2) с получением необходимого продукта (0,13 г, 0,33 ммоль, 26%) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС:** Время удержания: 1,936 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 393,1$ , метод А.

**6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразин**

В раствор 6-хлор-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиразина (0,13 г, 0,33 ммоль) и 4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0,14 г, 0,50 ммоль) в диоксане/воде (12 мл/1 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,05 г, 0,50 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,04 г, 0,03 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали три раза этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА=3/2) с получением необходимого продукта (0,14 г, 0,27 ммоль, 81%). **ЖХМС:** время удержания: 1,991 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+=507,2$ , метод А.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{MeOD}-d_4$ )  $\delta=8,73$  (с, 1 H), 8,64 (с, 1 H), 8,42 (с, 1 H), 7,53 (д,  $J=8,8$  Гц, 2 H), 7,48-7,43 (м, 2 H), 6,55 (с, 1 H), 5,84 (с, 2 H), 3,95 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 1,84-1,79 (м, 1 H), 1,18-1,16 (м, 2 H), 0,91-0,88 (м, 2 H).

**Пример В11: Синтез соединения 4**



**метил 6-хлор-4-гидразинилпиридазин-3-карбоксилат**

В метил 4,6-дихлорпиридазин-3-карбоксилат (3,50 г, 16,91 ммоль) в EtOH (50 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли гидроксид гидразиния (2,54 г, 50,73 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Суспензию фильтровали, а фильтрационный осадок промывали водой (30 мл). Твердое вещество сушили с получением необходимого продукта (900 мг, 4,44 ммоль, 26% выход) в виде желтого твердого вещества.  **$^1\text{H}$  ЯМР:** (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta=8,95$  (ушир. с, 1 H), 7,35 (с, 1 H), 4,75 (ушир. с, 2 H), 3,91 (с, 3 H)

**6-хлор-1H-пиразоло[4,3-c]пиридазин**

В раствор метил 6-хлор-4-гидразинилпиридазин-3-карбоксилата (600 мг, 2,96 ммоль) в ДХМ (20 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  каплями добавляли DIBAL-H (3,26 мл, 1 моль/л, 3,26 ммоль). Полученную смесь перемешивали, давая нагреться до комнатной температуры в

течение 4 ч. Реакцию гасили водой (1 мл) и EtOH (5 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием ДХМ/MeOH=20/1) с получением необходимого продукта (350 мг, 2,26 ммоль, 76%) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС:** Время удержания: 0,770 мин, (M+H)<sup>+</sup>=155,1, метод А.

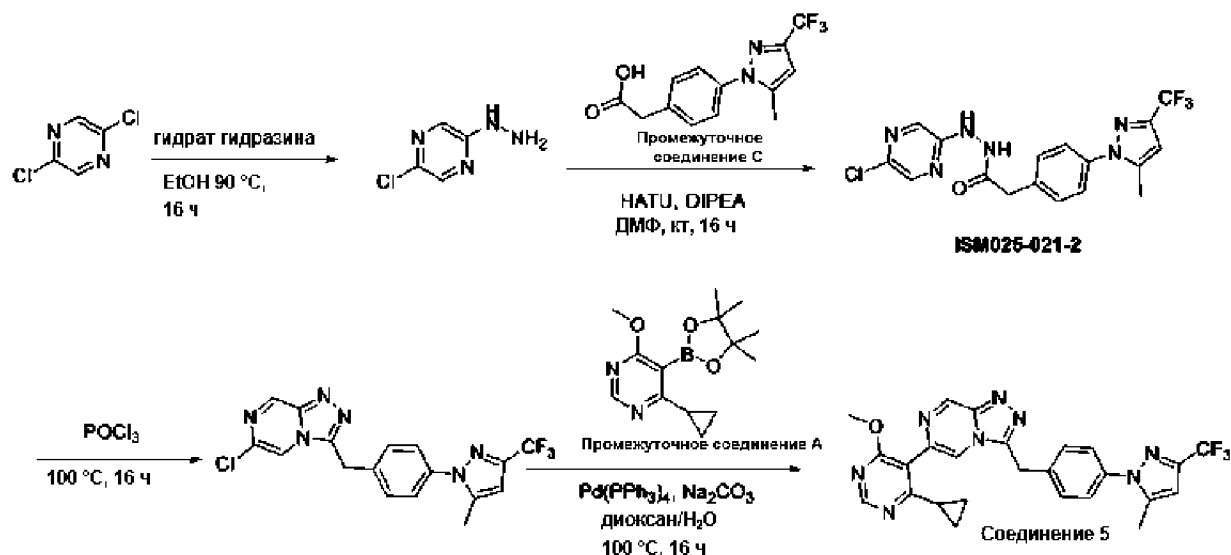
**6-хлор-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридазин**

В смесь 6-хлор-1H-пиразоло[4,3-с]пиридазина (180 мг, 1,16 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (481 мг, 3,48 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 1-(4-(хлорметил)фенил)-5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (414 мг, 1,51 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем смесь разводили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием ПЭ/EtOAc от 10/1 до 3/1) с получением необходимого продукта (200 мг, 0,51 ммоль, 44%) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС:** Время удержания: 1,777 мин, (M+H)<sup>+</sup>=393,2, метод А.

**6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридазин**

Смесь 6-хлор-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1H-пиразоло[4,3-с]пиридазина (100 мг, 0,25 ммоль), 4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (105 мг, 0,38 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (88 мг, 0,64 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (59 мг, 0,05 ммоль) в диоксане (6 мл)/воде (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, разводили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=25/1) с получением необходимого продукта (34,53 мг, 0,068 ммоль, 27%). **ЖХМС:** время удержания: 1,673 мин, (M+H)<sup>+</sup>=507,2, метод А. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=8,98 (д, J=0,4 Гц, 1 H), 8,75 (с, 1 H), 8,41 (д, J=1,2 Гц, 1 H), 7,58-7,50 (м, 4 H), 6,75 (с, 1 H), 5,85 (с, 2 H), 3,85 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 1,66-1,63 (м, 1 H), 1,09-1,07 (м, 2 H), 0,89-0,86 (м, 2 H)

**Пример В12: Синтез соединения 5**



### 2-хлор-5-гидразинилпиразин

В раствор 2, 5-дихлорпиразина (1,00 г, 6,71 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли гидрат гидразина (0,79 г, 13,42 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток растворяли в воде (15 мл) и три раза экстрагировали смесь этилацетатом (15 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (15 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением необходимого продукта (560 мг, 3,87 ммоль, 57%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 0,547 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 145,0$ , метод А.

### N'-(5-хлорпиразин-2-ил)-2-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетогидразид

В раствор 2-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)уксусной кислоты (0,98 г, 3,45 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли ДИПЭА (0,86 мл, 5,19 ммоль) и HATU (1,97 г, 5,19 ммоль). Затем добавляли 2-хлор-5-гидразинилпиразин (500 мг, 3,46 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 мл), а полученный раствор экстрагировали три раза этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА=3/2) с получением необходимого продукта (800 мг, 1,95 ммоль, 56%) в виде желтого масла. ЖХМС: Время удержания: 1,697 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 411,0$ , метод А.

### 6-хлор-3-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин

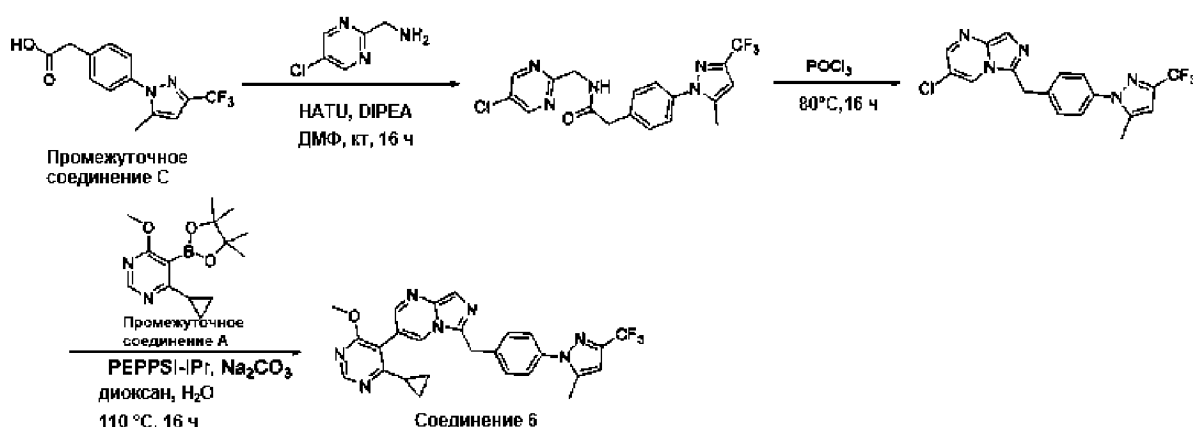
N'-(5-хлорпиразин-2-ил)-2-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетогидразид (200 мг, 0,49 ммоль) растворяли в  $\text{POCl}_3$  (1,5 мл). Затем смесь

перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно вливали в холодную воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали три раза этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=15/1) с получением необходимого продукта (20 мг, 0,05 ммоль, 10%) в виде желтого масла. **ЖХМС**: Время удержания: 1,737 мин, (M+H)<sup>+</sup>=393,0, метод А.

**6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин**

В смесь 6-хлор-3-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразина (40 мг, 0,10 ммоль), 4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (42 мг, 0,15 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (32 мг, 0,31 ммоль) в диоксане/воде (12 мл/2 мл) добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12 мг, 0,01 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь разводили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=20/1) с получением необходимого продукта (4,34 мг, 0,0086 ммоль, 8,6%). **ЖХМС**: Время удержания: 1,577 мин, (M+H)<sup>+</sup>=507,2, метод А. **<sup>1</sup>H ЯМР**: (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=9,51 (с, 1 H), 8,81 (с, 1 H), 8,69 (с, 1 H), 7,60-7,52 (м, 4 H), 6,75 (с, 1 H), 4,71 (с, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 1,95-1,87 (м, 1 H), 1,09-1,03 (м, 2 H), 0,91-0,84 (м, 2 H).

**Пример В13: Синтез соединения 6**



**N-((5-хлорпиримидин-2-ил)метил)-2-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)ацетамид**

В раствор (5-хлорпиримидин-2-ил)метанамина (250 мг, 1,74 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли 2-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)уксусную кислоту (593 мг, 2,09 ммоль), НАТУ (992 мг, 2,61 ммоль) и ДИПЭА (1,44 мл, 8,70 ммоль). Смесь

перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием ПЭ/EtOAc=от 100/0 до 2/1) с получением необходимого продукта (650 мг, 1,59 ммоль, 91% выход) в виде белого масла. **ЖХМС:** Время удержания: 1,617 мин, (M+H)<sup>+</sup>=410,2, метод А.

**3-хлор-6-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)имидазо[1,5-а]пиримидин**

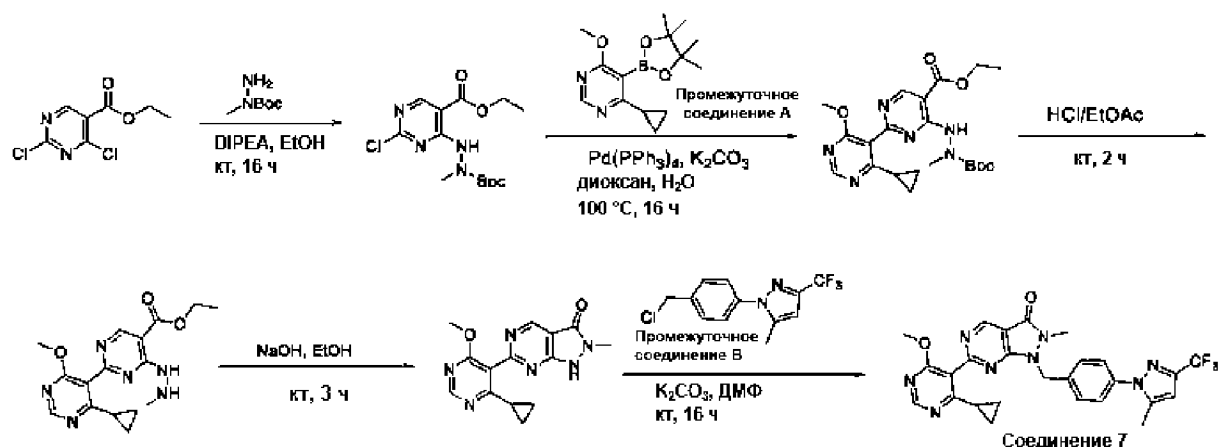
Раствор N-((5-хлорпиримидин-2-ил)метил)-2-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)фенил)ацетамида (300 мг, 0,73 ммоль) в POCl<sub>3</sub> (15 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием ПЭ/EtOAc=от 100/0 до 5/1) с получением необходимого продукта (150 мг, 0,38 ммоль, 52% выход) в виде бесцветного масла. **ЖХМС:** Время удержания: 1,732 мин, (M+H)<sup>+</sup>=392,0, метод А.

**3-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-6-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)имидазо[1,5-а]пиримидин**

В раствор 3-хлор-6-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)имидазо[1,5-а]пиримидина (80 мг, 0,20 ммоль) в диоксане (5 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли 4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин (56 мг, 0,20 ммоль), PEPSI-IPr (18 мг, 0,02 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43 мг, 0,41 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием ДХМ/MeOH=20/1) с получением необходимого продукта (21,53 мг, 0,043 ммоль, 22% выход). **ЖХМС:** время удержания: 1,867 мин, (M+H)<sup>+</sup>=506,2, метод А. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ=8,82 (с, 1 H), 8,67 (с, 1 H), 8,16 (д, *J*=2,0 Гц, 1 H), 7,56 (с, 1 H), 7,52-7,45 (м, 4 H), 6,74 (с, 1 H), 4,53 (с, 2 H), 3,86 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 1,88-1,86 (м, 1 H), 1,06-1,04 (м, 2 H), 0,91-0,88 (м, 2H).

**Пример В14: Синтез соединения 7**





**этил 4-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилгидразинеил)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат**

В раствор этил 2, 4-дихлорпиримидин-5-карбоксилата (5,00 г, 22,62 ммоль) в EtOH (70 мл) добавляли ДИПЭА (6,23 мл, 37,70 ммоль). Раствор перемешивали при КТ в течение 30 мин, затем в раствор добавляли N- метил (трет-бутокси) карбогидразид (2,76 г, 18,85 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч в атмосфере Ar. Затем смесь гасили H<sub>2</sub>O (45 мл) и экстрагировали EtOAc (25 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ/EtOAc от 100/1 до 5/1 с получением необходимого продукта (3,89 г, 11,76 ммоль, 62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 1,877 мин, (M+H)<sup>+</sup>=331,0, метод В.

**этил 4-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилгидразинеил)-4'-циклопропил-6'-метокси-[2,5'-бипиримидин]-5-карбоксилат**

Смесь этил 4-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилгидразинеил)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата (100 мг, 0,3 ммоль), 4-циклопропил-6-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (125 мг, 0,45 ммоль), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (85 мг, 0,60 ммоль) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (35 мг, 0,03 ммоль) в диоксане (5 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) перемешивали при 100 °C в атмосфере Ar в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, гасили H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Органические фракции объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ/EtOAc от 100/1 до 10/1 с получением необходимого продукта (40 мг, 0,09 ммоль, 30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 1,887 мин, (M+H)<sup>+</sup>=445,2, метод А.

**этил 4'-циклопропил-6'-метокси-4-(2-метилгидразинеил)-[2,5'-бипиримидин]-5-карбоксилат**

Раствор этил 4-(2-(трет-бутоксикарбонил)-2-метилгидразинеил)-4'-циклопропил-6'-метокси-[2,5'-бипиримидин]-5-карбоксилат (80 мг, 0,18 ммоль) в HCl/EtOAc (3 мл, 3 M) перемешивали при КТ в атмосфере Ar в течение 2 ч. Смесь гасили водн. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 мл) и

экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Органические фракции объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ/ЭА от 100/1 до 3/1 с получением необходимого продукта (40 мг, 0,116 ммоль, 64%) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС:** Время удержания: 1,560 мин, (M+H)<sup>+</sup>=345,1, метод A.

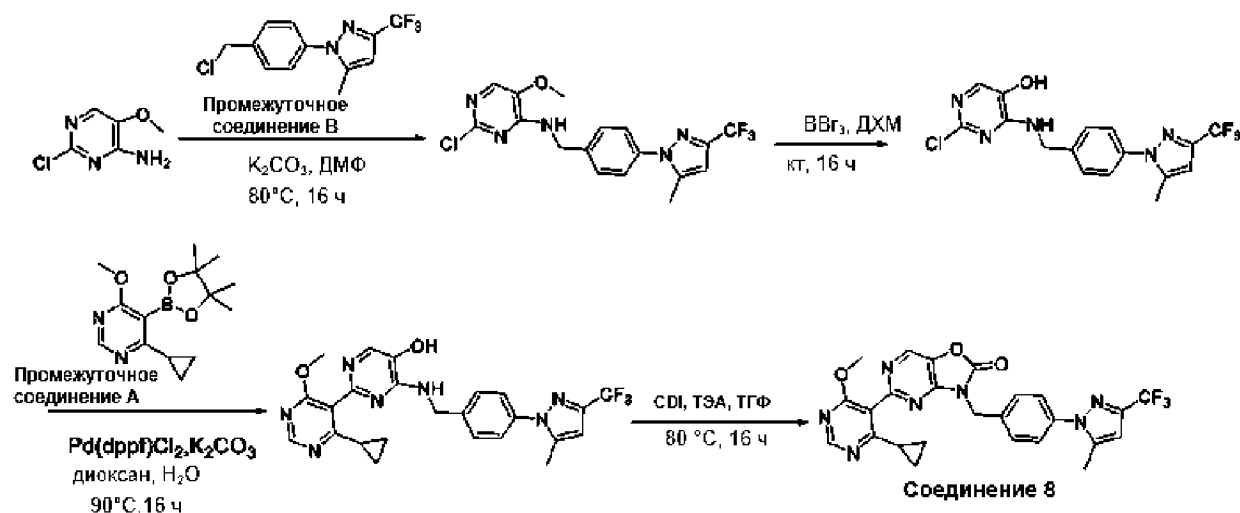
**6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-2-метил-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он**

В раствор этил 4'-циклопропил-6'-метокси-4-(2-метилгидразинеил)-[2,5'-бипиримидин]-5-карбоксилата (60 мг, 0,174 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли NaOH (6 н., 2 мл, 12,00 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч в атмосфере Ar. Затем смесь гасили H<sub>2</sub>O (8 мл) и экстрагировали EtOAc (8 мл x 3). Органические фракции сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием ПЭ/ЭА=от 100/0 до 5/1) с получением необходимого продукта (50 мг, 0,168 ммоль, 96% выход) в виде желтого твердого вещества. **ЖХМС:** Время удержания: 0,940 мин, (M+H)<sup>+</sup>=299,1, метод A.

**6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-2-метил-1-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-он**

В раствор 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-2-метил-1,2-дигидро-3H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-3-она (50 мг, 0,168 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28 мг, 0,20 ммоль) и 1-[4-(хлорметил)фенил]-5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (51 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем смесь разводили H<sub>2</sub>O (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ(ПЭ/ЭА=1/3) с получением необходимого продукта (10,00 мг, 0,0187 ммоль, 11%). **ЖХМС:** время удержания: 1,807 мин, (M+H)<sup>+</sup>=537,2, метод A. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=9,24 (с, 1 H), 8,72 (с, 1 H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 2 H), 6,75 (с, 1 H), 5,48 (с, 2 H), 3,90 (с, 3 H), 3,47 (с, 3 H), 2,31 (с, 3 H), 1,74-1,68 (м, 1 H), 1,09-1,07 (м, 2 H), 0,93-0,90 (м, 2H).

**Пример В15: Синтез соединения 8**



### 2-хлор-5-метокси-N-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)пиримидин-4-амин

В смесь 2-хлор-5-метоксипиримидин-4-амина (100 мг, 0,627 ммоль) и  $K_2CO_3$  (260 мг, 1,89 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли 1-[4-(хлорметил)фенил]-5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол (172 мг, 0,63 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 80°С в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, разводили  $H_2O$  (30 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ/ $EtOAc$ =1/1 с получением необходимого продукта (200 мг, 0,50 ммоль, 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 1,677 мин,  $(M+H)^+ = 398,1$ , метод В.

### 2-хлор-4-((4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)пиримидин-5-ол

В раствор 2-хлор-5-метокси-N-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)пиримидин-4-амина (200 мг, 0,50 ммоль) в ДХМ (15 мл) каплями добавляли  $VBr_3$  (249 мг, 1,01 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь гасили 10 мл  $MeOH$ , 20 мл воды и экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл x 3), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ПЭ/ $EtOAc$ =1/2 с получением необходимого продукта (150 мг, 0,39 ммоль, 78%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 1,529 мин,  $(M+H)^+ = 384,0$ , метод В.

### 4'-циклопропил-6'-метокси-4-((4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)-[2,5'-бипиримидин]-5-ол

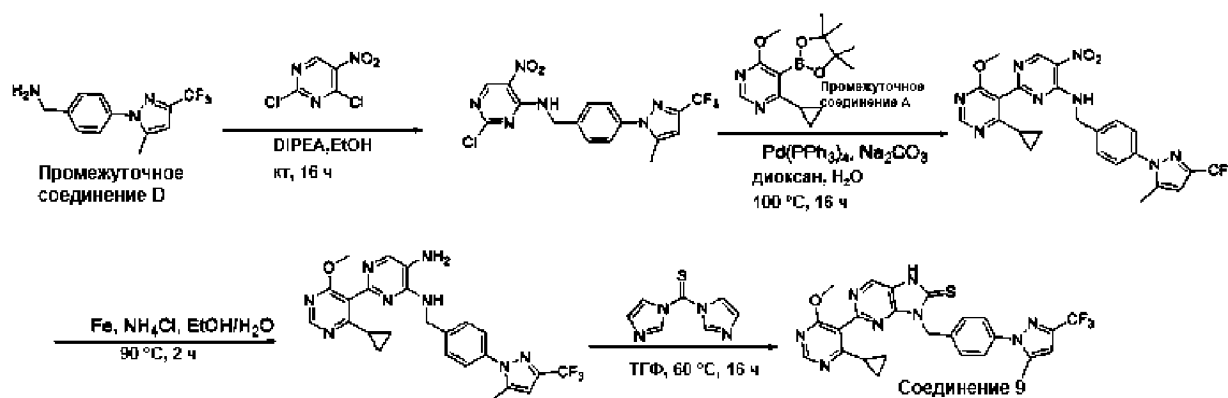
В раствор 2-хлор-4-((4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)амино)пиримидин-5-ола (150 мг, 0,39 ммоль) в диоксане (3 мл) и  $H_2O$  (0,5 мл) добавляли 4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидин

(119 мг, 0,43 ммоль),  $K_2CO_3$  (54 мг, 0,39 ммоль) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (286 мг, 0,39 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Затем смесь разводили  $H_2O$  (30 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл x 2), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ДХМ/MeOH=15/1 с получением необходимого продукта (130 мг, 0,26 ммоль, 67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 1,684 мин,  $(M+H)^+ = 498,1$ , метод А.

### 5-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-3-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)оксазоло[4,5-d]пиримидин-2(3Н)-он

В раствор 4'-циклопропил-6'-метокси-4-((4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)амино)-[2,5'-бипиримидин]-5-ола (80 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли КДИ (29 мг, 0,18 ммоль) и ТЭА (12 мг, 0,12 ммоль) при КТ. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч, используя масляную баню. Затем смесь разводили  $H_2O$  (20 мл) и экстрагировали ДХМ (20 мл x 2). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (10 мл x 3), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ПЭ/ $EtOAc$ =2/1 с получением необходимого продукта (15,00 мг, 0,029 ммоль, 18%). ЖХМС: время удержания: 1,755 мин,  $(M+H)^+ = 524,2$ , метод В,  $^1H$  ЯМР: (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ =8,80 (с, 1 Н), 8,68 (с, 1 Н), 7,63-7,55 (м, 4 Н), 6,77 (с, 1 Н), 5,14 (с, 2 Н), 3,85 (с, 3 Н), 2,33 (с, 3 Н), 1,75-1,69 (м, 1 Н), 1,08-1,04 (м, 2 Н), 0,88-0,84 (м, 2 Н).

#### Пример В16: Синтез соединения 9



### 2-хлор-N-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)бензил)-5-нитропиримидин-4-амин

В раствор (4-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)фенил)метанамина (500 мг, 1,96 ммоль) и 2,4-дихлор-5-нитропиримидина (495 мг, 2,55 ммоль) в  $EtOH$  (5 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,97 мл, 5,88 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем смесь разводили  $H_2O$  (20 мл) и экстрагировали  $EtOAc$  (20 мл x 3). Объединенные органические фракции промывали

солевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА=2/1) с получением необходимого продукта (500 мг, 1,21 ммоль, 62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: Время удержания: 1,896 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 413,0$ , метод А.

**4'-циклопропил-6'-метокси-N-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-5-нитро-[2,5'-бипиримидин]-4-амин**

В раствор 2-хлор-N-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-5-нитропиримидин-4-амин (0,10 г, 0,24 ммоль) и 4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (0,10 г, 0,36 ммоль) в диоксане/воде (12 мл/2 мл) добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,08 г, 0,73 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,03 г, 0,02 ммоль) в атмосфере  $\text{N}_2$ . Смесь перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили водой (15 мл). Полученную смесь экстрагировали три раза этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА=3/2) с получением необходимого продукта (20 мг, 0,038 ммоль, 16%) в виде желтого масла. ЖХМС: Время удержания: 1,951 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 527,2$ , метод А.

**4'-циклопропил-6'-метокси-N4-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-[2,5'-бипиримидин]-4,5-диамин**

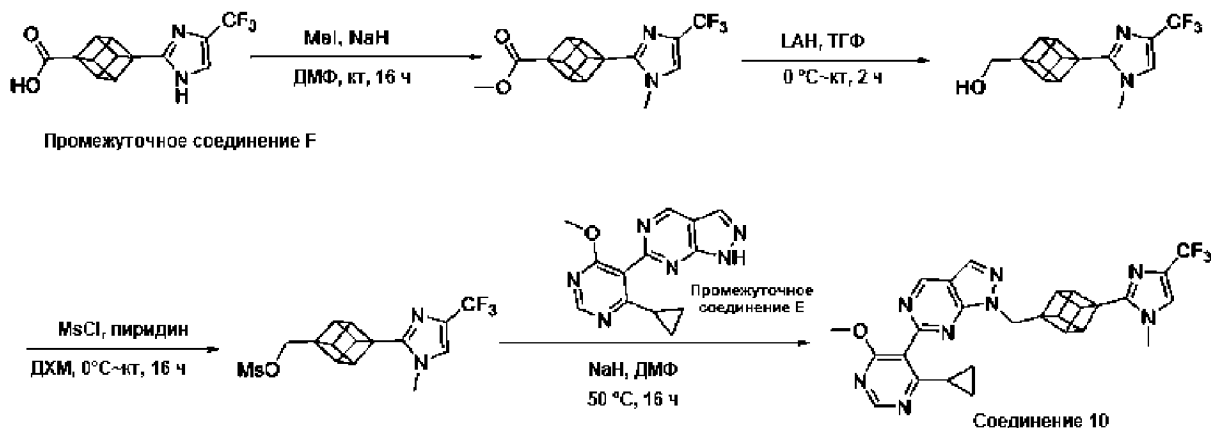
В раствор 4'-циклопропил-6'-метокси-N-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-5-нитро-[2,5'-бипиримидин]-4-амин (0,03 г, 0,057 ммоль) в  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$  (10 мл/2 мл) добавляли  $\text{Fe}$  (0,02 г, 0,36 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,03 г, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь разводили водой (15 мл) и экстрагировали три раза этилацетатом (15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (0,02 г, 0,04 ммоль, 70%), который использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. ЖХМС: Время удержания: 1,397 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+ = 497,2$ , метод А.

**2-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-9-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-тион**

В раствор 4'-циклопропил-6'-метокси-N4-(4-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)бензил)-[2,5'-бипиримидин]-4,5-диамина (0,02 г, 0,04 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 1-(1H-имидазоле-1-карботиоил)-1H-имидазол (0,01 г, 0,056 ммоль). Смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали три раза этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (15 мл), сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством

препаративной ТСХ (ДХМ/МеОН=20/1) с получением необходимого продукта (3,34 мг, 0,0062 ммоль, 16%). **ЖХМС:** время удержания: 1,887 мин,  $(M+H)^+ = 539,2$ , метод А. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta = 13,61$  (с, 1 H), 8,71 (с, 1 H), 8,68 (с, 1 H), 7,59-7,52 (м, 4 H), 6,76 (с, 1 H), 5,54 (с, 2 H), 3,84 (с, 3 H), 2,32 (с, 3 H), 1,71-1,68 (м, 1 H), 1,03-1,00 (м, 2 H), 0,83-0,80 (м, 2 H).

### Пример В17: Синтез соединения 10



#### метил 4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-карбоксилат

В раствор 4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-карбоновой кислоты (1,50 г, 5,32 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли NaH (0,32 г, 60% дисперсия в минеральном масле, 7,97 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 0,5 ч добавляли MeI (0,50 мл, 7,97 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters sunfire C18 10 мкм OBD 19×250 мм); подвижная фаза: [вода (0,1% ТФУ) - АЦН]; В %: 5 АЦН % - 95 АЦН %, 14 мин) с получением необходимого продукта (0,50 г, 1,61 ммоль, 30%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** Время удержания: 1,399 мин,  $(M+H)^+ = 311,1$ , метод А.

#### (4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метанол

В раствор метил 4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-карбоксилата (500 мг, 1,61 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (130 мг, 3,42 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь гасили водой (1 мл) и 15% масс. раствором NaOH (1 мл) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s). Суспензию фильтровали и промывали ДХМ (20 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием ПЭ/ЕtОAc от 10/1 до 0/1) с получением необходимого продукта (300 мг, 1,064 ммоль, 66% выход) в виде желтого масла. **ЖХМС:** Время удержания: 1,167 мин,  $(M+H)^+ = 283,1$ , метод А.

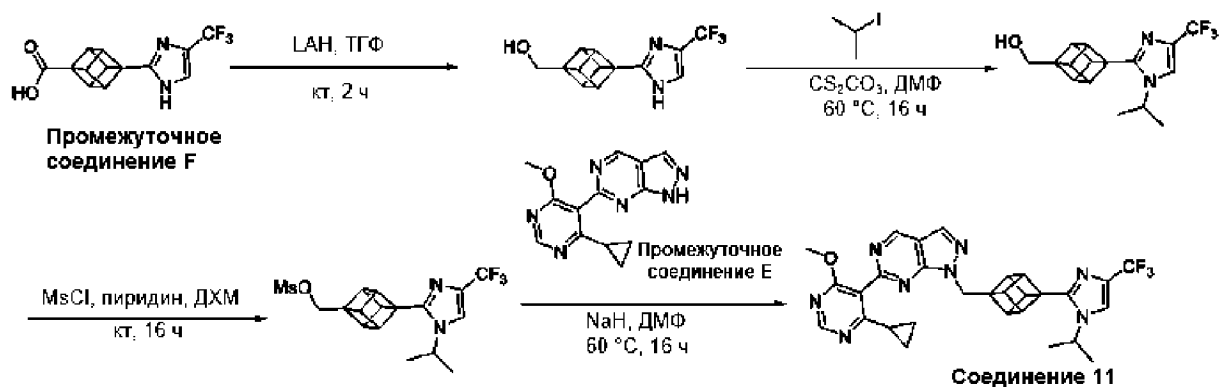
#### (4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-

**ил)метилметансульфонат**

В раствор (4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метанола (100 мг, 0,35 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли пиридин (1,00 мл, 12,36 ммоль) и MsCl (0,04 мл, 0,53 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 0,5 ч смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (10 мл x 3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (150 мг) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующем этапе. ЖХМС: Время удержания: 1,387 мин, (M+H)<sup>+</sup>=361,1, метод А.

**6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-((4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин**

В раствор 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (79 мг, 0,30 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли NaNH (18 мг, 60% дисперсия в минеральном масле, 0,44 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 20 мин добавляли (4-(1-метил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метилметансульфонат (128 мг, 0,36 ммоль). Смесь перемешивали при 50 °С в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=15/1) с получением необходимого продукта (10,00 мг, 0,0188 ммоль, 6%). ЖХМС: время удержания: 1,570 (M+H)<sup>+</sup>=533,3, метод А. <sup>1</sup>H ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ=9,49 (с, 1 H), 8,72 (с, 1 H), 8,49 (с, 1 H), 7,74 (с, 1 H), 4,79 (с, 2 H), 4,22-4,15 (м, 3 H), 3,97-3,90 (м, 3 H), 3,84 (с, 3 H), 3,53 (с, 3 H), 2,01-1,98 (м, 1 H), 1,13-1,04 (м, 2 H), 0,89-0,83 (м, 2 H)

**Пример В18: Синтез соединения 11****(4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метанол**

В раствор 4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-карбоновой кислоты (8,20 г, 14,53 ммоль, 50% чистота) в ТГФ (100 мл) добавляли LiAlH<sub>4</sub> (1,65 г, 43,58 ммоль)

при 0 °С. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь гасили водой (3,0 мл), 15% масс. раствором NaOH (3,0 мл) и водой (3,0 мл) при 0 °С. После перемешивания в течение 15 мин добавляли Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Суспензию фильтровали и промывали ДХМ (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта (4,38 г, 8,16 ммоль, 56% выход, 50% чистота) в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе. **ЖХМС:** Время удержания: 0,987 мин, (M+N)<sup>+</sup>=269,2, метод А.

**4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метанол**

Смесь (4-(4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метанола (2,20 г, 4,10 ммоль, 50% чистота), 2-йодопропана (1,743 г, 10,25 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,34 г, 10,25 ммоль) в ДМФ (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (20 мл), сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (с элюированием ПЭ/ЭА от 10/1 до 1/1) с получением необходимого продукта (350 мг, 1,13 ммоль, 28%) в виде коричневого масла. **ЖХМС:** Время удержания: 1,352 мин, (M+N)<sup>+</sup>=311,2, метод А.

**4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метилметансульфонат**

В раствор (4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метанола (350 мг, 1,13 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли пиридин (1 мл, 12,36 ммоль) и MsCl (0,13 мл, 1,69 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч смесь перемешивали при КТ в течение 16 ч. Затем смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (15 мл x 3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (15 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (420 мг, 1,08 ммоль, 96%) в виде желтого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. **ЖХМС:** Время удержания: 1,527 мин, (M+N)<sup>+</sup>=389,1, метод А.

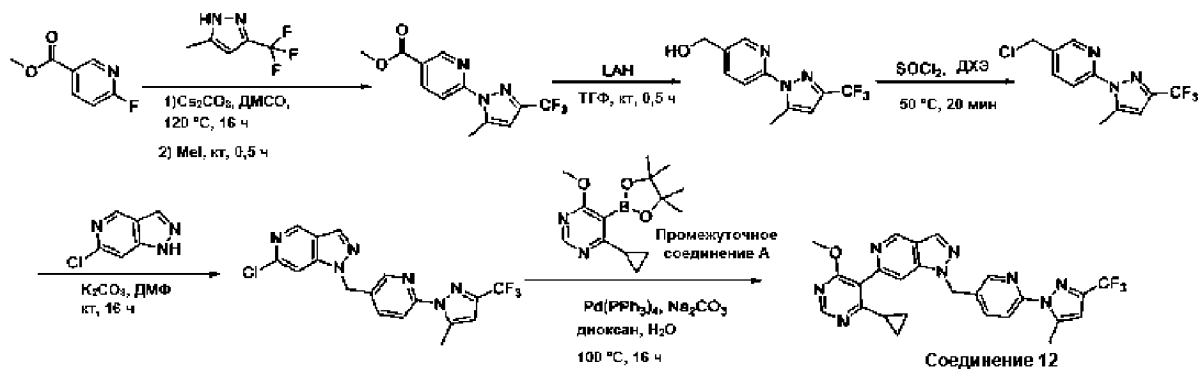
**6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-((4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин**

В раствор 6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидина (140 мг, 0,52 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли NaNH (73 мг, 1,83 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0°C в течение 20 мин добавляли (4-(1-изопропил-4-(трифторметил)-1H-имидазол-2-ил)кубан-1-ил)метилметансульфонат (203 мг, 0,52 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до КТ, гасили насыщ. раствором NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (15 мл x 3). Объединенные органические фракции промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH=15/1) с получением необходимого продукта (16,02 мг, 0,029 ммоль, 6%). **ЖХМС:** время удержания: 1,707 мин, (M+N)<sup>+</sup>=561,3, метод А. **<sup>1</sup>H ЯМР:** (400 МГц,



$\text{CDCl}_3$ )  $\delta=9,35$  (с, 1 H), 8,70 (с, 1 H), 8,23 (с, 1 H), 7,26 (с, 1 H), 4,83 (с, 2 H), 4,26-4,20 (м, 3 H), 4,10-4,01 (м, 4 H), 3,93 (с, 3 H), 1,64-1,62 (м, 1 H), 1,41 (д,  $J=6,8$  Гц, 6 H), 1,30-1,28 (м, 2 H), 0,96-0,86 (м, 2 H)

### Пример В19: Синтез соединения 12



### метил 6-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)никотинат

Смесь метил 6-фторпиридин-3-карбоксилата (500 мг, 3,22 ммоль), 3-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразола (968 мг, 6,45 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2100 мг, 6,45 ммоль) в ДМСО (25 мл) перемешивали при 120 °C в течение 16 часов. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли  $\text{CH}_3\text{I}$  (0,40 мл, 6,44 ммоль). Полученную смесь перемешивали еще в течение 30 мин. Затем смесь разводили водой (30 мл) и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ПЭ/ $\text{EtOAc}$ =10/1 с получением необходимого продукта (890 мг, 3,12 ммоль, 97%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** Время удержания: 1,837 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+=286,1$ , метод А.

### (6-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)метанол

В раствор метил 6-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)никотината (760 мг, 2,66 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (202 мг, 5,33 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем смесь гасили водой (1 мл) при 0 °C. Смесь фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. **ЖХМС:** Время удержания: 1,487 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+=258,1$ , метод А.

### 5-(хлорметил)-2-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин

В смесь (6-(5-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)метанола (200 мг, 0,78 ммоль) в ДХЭ (15 мл) добавляли  $\text{SOCl}_2$  (0,17 мл, 2,33 ммоль). После добавления реакцию перемешивали при 50 °C в течение 20 мин. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении досуха с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, которое непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. **ЖХМС:** Время удержания: 1,887 мин,  $(\text{M}+\text{H})^+=276,0$ ,

метод А.

**6-хлор-1-((6-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин**

В смесь 6-хлор-1Н-пиразоло [4,3-с]пиридина (120 мг, 0,78 ммоль) и  $K_2CO_3$  (322 мг, 2,33 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли 5-(хлорметил)-2-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин (214 мг, 0,78 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь разводили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл x 3), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали ПЭ/EtOAc=3/1 с получением необходимого продукта (65 мг, 0,166 ммоль, 21%) в виде белого твердого вещества. **ЖХМС:** Время удержания: 1,907 мин,  $(M+N)^+ = 393,1$ , метод А.

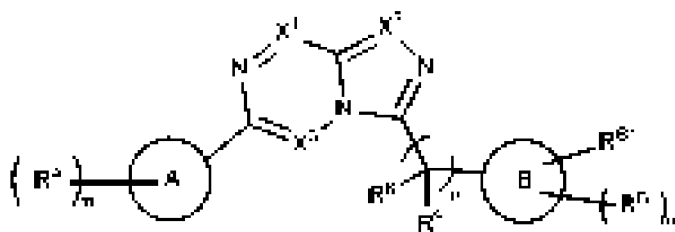
**6-(4-циклопропил-6-метоксипиримидин-5-ил)-1-((6-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридин**

В раствор 6-хлор-1-((6-(5-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)метил)-1Н-пиразоло[4,3-с]пиридина (80 мг, 0,20 ммоль) и 4-циклопропил-6-метокси-5-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиримидина (84 мг, 0,31 ммоль) в диоксане/воде (5 мл/1 мл) добавляли  $Na_2CO_3$  (32 мг, 0,31 ммоль) и  $Pd(PPh_3)_4$  (24 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере Ar. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали три раза этилацетатом (10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА=3/2) с получением необходимого продукта (13,51 мг, 0,0267 ммоль, 13%). **ЖХМС:** время удержания: 1,542 мин,  $(M+N)^+ = 507,3$ , метод А. **<sup>1</sup>H ЯМР** (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta = 9,22$  (д,  $J = 0,8$  Гц, 1 Н), 8,67 (с, 1 Н), 8,60 (д,  $J = 2$  Гц, 1 Н), 8,45 (с, 1 Н), 8,07 (с, 1 Н), 7,97 (дд,  $J_1 = 2,2$  Гц,  $J_2 = 8,4$  Гц, 1 Н), 7,83 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1 Н), 6,80 (с, 1 Н), 5,84 (с, 2 Н), 3,83 (с, 3 Н), 2,59 (с, 3 Н), 1,73-1,69 (м, 1 Н), 1,06-1,02 (м, 2 Н), 0,87-0,83 (м, 2 Н).

Понятно, что примеры и варианты осуществления, описанные в данном документе, приведены исключительно в иллюстративных целях и что специалисты в данной области техники смогут предположить различные модификации или изменения в свете этих примеров, которые включены в сущность и сферу действия этой заявки и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, цитируемые в данном документе, в полном объеме и во всех целях включены в данный документ посредством ссылки.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее структуру формулы (I), или его соль,



Формула (I)

где

X<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>1</sup>;

X<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

X<sup>7</sup> представляет собой N или CR<sup>7</sup>;

каждый из R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила,

каждый из R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> независимо выбран из водорода, галогена, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе образуют оксо; или R<sup>8</sup> и R<sup>9</sup> вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из R<sup>A</sup> независимо выбран из галогена, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>);

R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил;

каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и

3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

В представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

$R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил; или

два  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил;

m равно 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0 или 1.

2. Соединение по п. 1 или его соль, где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^7$  представляет собой N или  $CR^7$ ;

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

где алкил, гетероалкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino, оксо, -ОН,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-3}$  алкоксила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил,

где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно

замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino, -OH, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, C<sub>1-3</sub> алкоксила, C<sub>1-3</sub> алкила и C<sub>1-3</sub> галогеналкила;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из R<sup>A</sup> независимо выбран из галогена, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>),

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -OH, -NO<sub>2</sub>, оксо, amino, -CN, C<sub>1-6</sub> алкоксила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил,

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -OH, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-6</sub> алкокси, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> aminoалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксилалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

В представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

R<sup>B1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила

необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{NO}_2$ , оксо,  $-\text{CN}$ , обязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  алкила, обязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкенила, обязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкинила, обязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкила, обязательно замещенного  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, обязательно замещенного  $\text{C}_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ , где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , amino,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  алкила),  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкила) $_2$ , оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкоксила,  $\text{C}_{1-3}$  алкила и  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкила;

каждый  $\text{R}^B$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , обязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил, обязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкенил, обязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, обязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкил,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ , обязательно замещенный  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, обязательно замещенный  $\text{C}_{2-9}$  гетероциклоалкил, обязательно замещенный нафтил, обязательно замещенный фенил, обязательно замещенный моноциклический гетероарил или обязательно замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , amino, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкоксила,  $\text{C}_{1-3}$  алкила и  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкила; или

два  $\text{R}^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют обязательно замещенный  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил или обязательно замещенный  $\text{C}_{2-9}$  гетероциклоалкил,

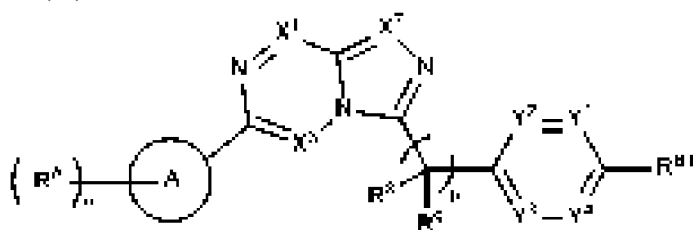
где циклоалкил или гетероциклоалкил обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{OH}$ , amino,  $-\text{NO}_2$ , оксо,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила;

$m$  равно 1, 2, 3 или 4;

$n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

$r$  равно 0 или 1.

3. Соединение по п. 1 или п. 2 или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (Ia),



## Формула (Ia)

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^7$  представляет собой N или  $CR^7$ ;

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$

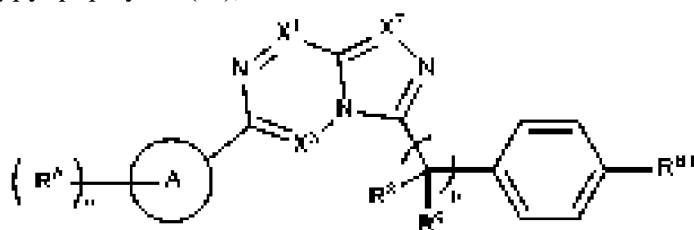
аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксильного алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>1-6</sub> гетероалкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, оксо, амино, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>B1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

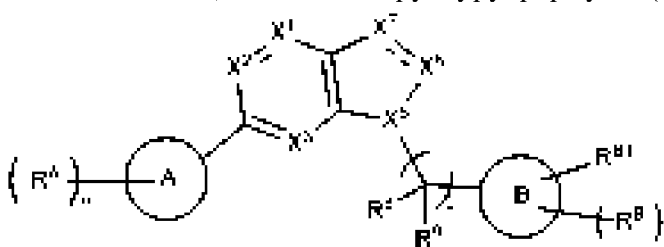
r равно 0 или 1.

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (Ib),



Формула (Ib).

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, где X<sup>1</sup> представляет собой N.
6. Соединение по любому из пп. 1-4 или его соль, где X<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1</sup>.
7. Соединение по любому из пп. 1-6 или его соль, где X<sup>3</sup> представляет собой N.
8. Соединение по любому из пп. 1-6 или его соль, где X<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3</sup>.
9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его соль, где X<sup>7</sup> представляет собой N.
10. Соединение по любому из пп. 1-8 или его соль, где X<sup>7</sup> представляет собой CR<sup>7</sup>.
11. Соединение, имеющее структуру формулы (II'), или его соль,



Формула (II')

где

X<sup>1</sup> представляет собой N или CR<sup>1</sup>;

X<sup>2</sup> представляет собой N;

X<sup>3</sup> представляет собой N или CR<sup>3</sup>;

X<sup>5</sup> представляет собой N;

X<sup>6</sup> представляет собой N, NR<sup>6</sup>, CR<sup>6</sup>, C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O) или C(=S);

X<sup>7</sup> представляет собой N, NR<sup>7</sup>, O, S, CR<sup>7</sup>, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O) или C(=S);

при условии, что: (i) когда X<sup>2</sup>, X<sup>3</sup> и X<sup>5</sup> представляют собой N, а X<sup>6</sup> представляет



собой C(=O), то  $X^7$  представляет собой O, S,  $CR^7$ , C(=O) или C(=S), а (ii) когда  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляют собой N, то по меньшей мере один из  $X^6$  и  $X^7$  выбран из O, S, S(=O)<sub>2</sub>, C(=O) или C(=S);

$\text{---}$  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена, -CN, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила и необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из R<sup>A</sup> независимо выбран из галогена, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, необязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>);

R<sup>11</sup> представляет собой водород, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, необязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или необязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил;

каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксипалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-6</sub> карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

B представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

R<sup>B1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, необязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

каждый  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил; или

два  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил;

$m$  равно 1, 2, 3 или 4;

$n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

$p$  равно 0 или 1.

12. Соединение по п. 11 или его соль,

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^2$  представляет собой N;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^5$  представляет собой N;

$X^6$  представляет собой N,  $NR^6$ ,  $CR^6$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

$X^7$  представляет собой N,  $NR^7$ , O, S,  $CR^7$ ,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

при условии, что: (i) когда  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляют собой N, а  $X^6$  представляет собой  $C(=O)$ , то  $X^7$  представляет собой O, S,  $CR^7$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ , а (ii) когда  $X^2$ ,  $X^3$  и  $X^5$  представляют собой N, то по меньшей мере один из  $X^6$  и  $X^7$  выбран из O, S,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

$\equiv$  представляет собой одинарную связь или двойную связь;

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

где алкил, гетероалкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino, оксо,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $-CN$  и  $C_{1-3}$  алкоксила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил,

где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino, -OH, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, C<sub>1-3</sub> алкоксила, C<sub>1-3</sub> алкила и C<sub>1-3</sub> галогеналкила;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из R<sup>A</sup> независимо выбран из галогена, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, обязательно замещенного C<sub>1-6</sub> алкила, обязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкенила, обязательно замещенного C<sub>2-6</sub> алкинила, обязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, обязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила, обязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила, -OR<sup>11</sup>, -SR<sup>11</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)R<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)R<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>(R<sup>12</sup>), -S(O)R<sup>12</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>12</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>11</sup>),

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -OH, -NO<sub>2</sub>, оксо, amino, -CN, C<sub>1-6</sub> алкоксила, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила, C<sub>3-6</sub> карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

R<sup>11</sup> представляет собой водород, обязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил, обязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкенил, обязательно замещенный C<sub>2-6</sub> алкинил, обязательно замещенный C<sub>1-6</sub> гетероалкил, обязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, обязательно замещенный C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, обязательно замещенный фенил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>3-8</sub> циклоалкил, обязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкил, обязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-фенил или обязательно замещенный -C<sub>1-4</sub> алкилен-гетероарил,

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или 5- или 6-членный гетероарил обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, -OH, amino, -NO<sub>2</sub>, оксо, C<sub>1-6</sub> алкокси, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

каждый из R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> аминоалкила, C<sub>1-6</sub> гидроксилалкила, C<sub>1-6</sub> галогеналкила и C<sub>3-6</sub> карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где C<sub>3-6</sub> карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл обязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -OH, оксо, amino, -NO<sub>2</sub>, -CN, C<sub>1-6</sub> алкила, C<sub>1-6</sub> алкокси и C<sub>1-6</sub> галогеналкила;

B представляет собой 6-членный гетероарил, фенил или изостер фенила;

R<sup>B1</sup> представляет собой обязательно замещенный C<sub>3-8</sub> циклоалкил, обязательно замещенный C<sub>2-9</sub> гетероциклоалкил, обязательно замещенный нафтил, обязательно замещенный фенил, обязательно замещенный моноциклический гетероарил или обязательно замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{NO}_2$ , оксо,  $-\text{CN}$ , необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ , где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , amino, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкоксила,  $\text{C}_{1-3}$  алкила и  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкила;

каждый  $\text{R}^B$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ , необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкил,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ , необязательно замещенный  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $\text{C}_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , amino, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкоксила,  $\text{C}_{1-3}$  алкила и  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкила; или

два  $\text{R}^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $\text{C}_{2-9}$  гетероциклоалкил,

где циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{OH}$ , amino,  $-\text{NO}_2$ , оксо,  $\text{C}_{1-6}$  алкокси,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$  алкила,  $\text{C}_{1-6}$  галогеналкила;

$m$  равно 1, 2, 3 или 4;

$n$  равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

$r$  равно 0 или 1.

13. Соединение по п. 11 или п. 12 или его соль, где



$\text{Y}^1$  представляет собой N или  $\text{CR}^{\text{Y}1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

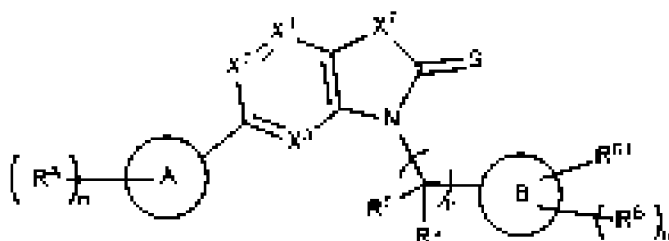
$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ; и

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила.

14. Соединение по любому из пп. 11-13 или его соль, где по меньшей мере два из  $X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$  представляют собой N.

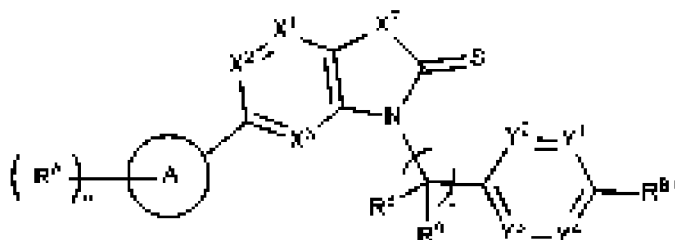
15. Соединение по любому из пп. 11-14 или его соль, где по меньшей мере один из  $X^6$  или  $X^7$  представляет собой N.

16. Соединение по любому из пп. 11-15 или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (IIa),



Формула (IIa).

17. Соединение по п. 16 или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (IIa-1),



Формула (IIa-1),

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^2$  представляет собой N;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

$X^7$  представляет собой  $NR^7$ , O, S,  $S(=O)_2$ ,  $C(=O)$  или  $C(=S)$ ;

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил,

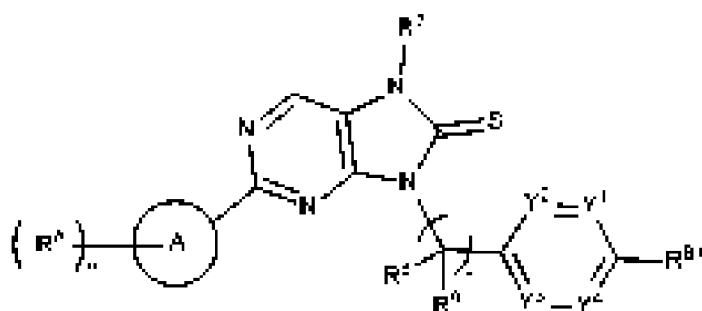
каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксипалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

$R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

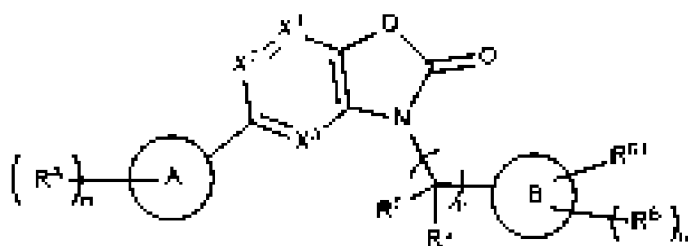
r равно 0 или 1.

18. Соединение по п. 17 или его соль, причем соединение формулы (Pa-1) имеет структуру формулы (Pa-1a),



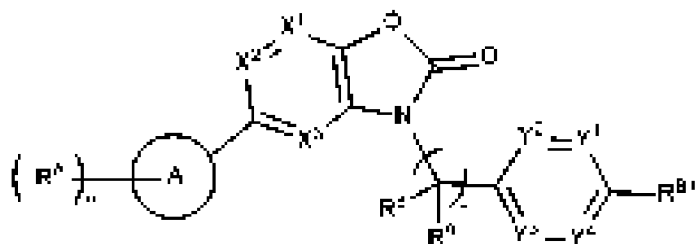
Формула (Pa-1a).

19. Соединение по любому из пп. 11-14 или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (Пb),



Формула (Pb).

20. Соединение по п. 19 или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (Pb-1),



Формула (Pb-1),

где

$X^1$  представляет собой N или  $CR^1$ ;

$X^2$  представляет собой N;

$X^3$  представляет собой N или  $CR^3$ ;

каждый из  $R^1$  и  $R^3$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

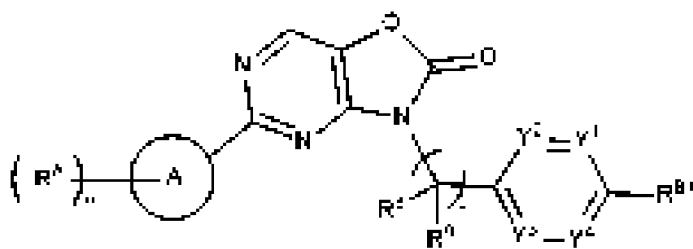
$R^{B1}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

p равно 0 или 1.

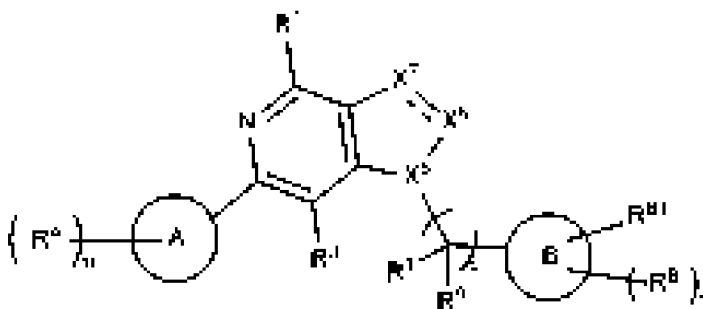
21. Соединение по п. 20 или его соль, причем соединение формулы (Шб-1) имеет структуру формулы (Шб-1а),





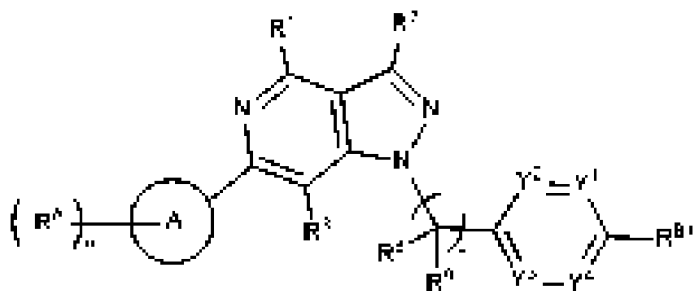
Формула (IIb-1a).

22. Соединение по любому из пп. 11-13 или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (IIc'),



Формула (IIc').

23. Соединение по п. 22, или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (IIc-1),



Формула (IIc-1),

где

каждый из  $R^1$ ,  $R^3$  и  $R^7$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила,

$Y^1$  представляет собой N или  $CR^{Y1}$ ;

$Y^2$  представляет собой N или  $CR^{Y2}$ ;

$Y^3$  представляет собой N или  $CR^{Y3}$ ;

$Y^4$  представляет собой N или  $CR^{Y4}$ ;

каждый из  $R^{Y1}$ ,  $R^{Y2}$ ,  $R^{Y3}$  и  $R^{Y4}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})_2$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно

замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

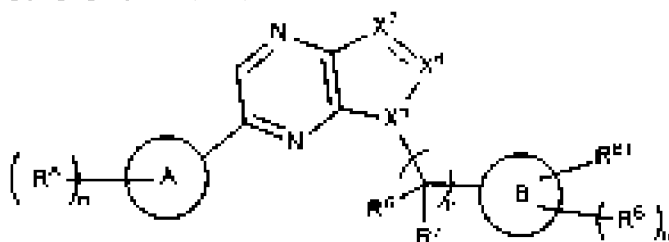
каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

$R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил;

m равно 1, 2, 3 или 4; и

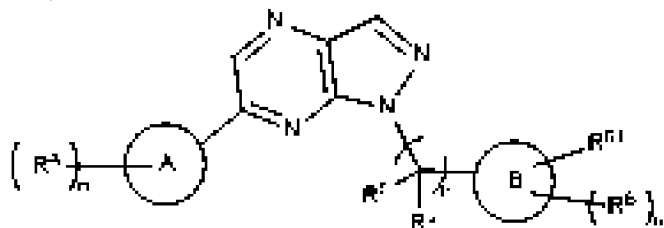
r равно 0 или 1.

24. Соединение по любому из пп. 11-13 или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (Pd<sup>3</sup>),



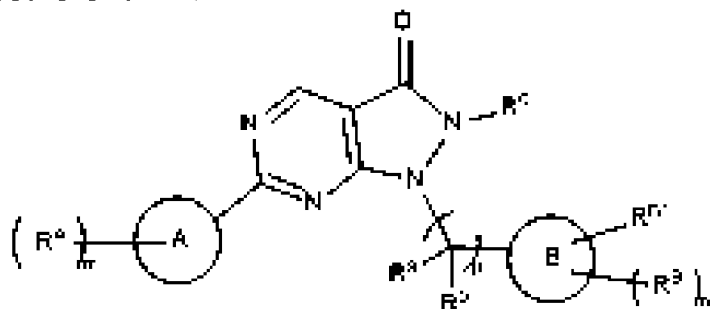
Формула (IIд').

25. Соединение по п. 24, или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (IIд-1),



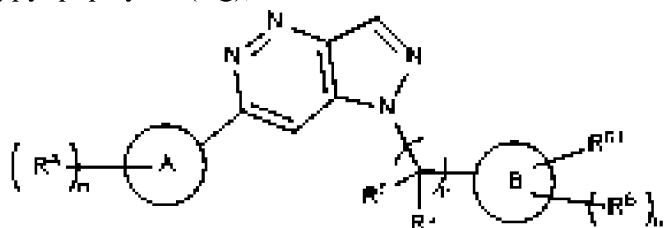
Формула (IIд-1).

26. Соединение по любому из пп. 11-13 или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (IIе),



Формула (IIе).

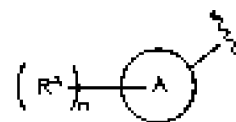
27. Соединение по любому из пп. 11-13 или его соль, причем соединение имеет структуру формулы (IIг),



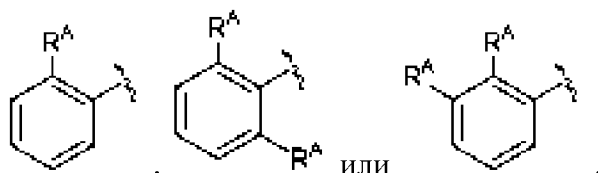
Формула (IIг).

28. Соединение по любому из пп. 1-27 или его соль, где кольцо А представляет собой фенил.

29. Соединение по любому из пп. 1-28 или его соль, где



представляет собой



30. Соединение по любому из пп. 1-27 или его соль, где кольцо А представляет собой нафтил.

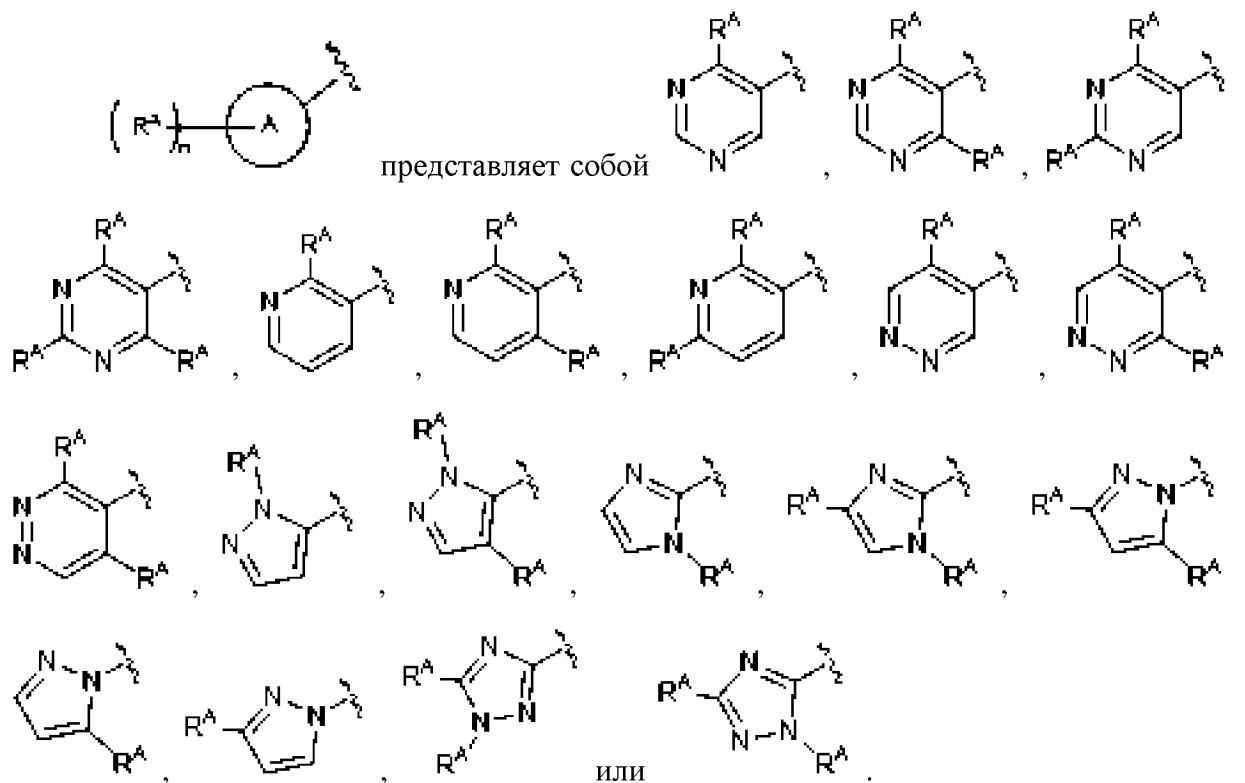
31. Соединение по любому из пп. 1-27 или его соль, где кольцо А представляет

собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил.

32. Соединение по п. 31 или его соль, где кольцо А представляет собой пиримидин.

33. Соединение по п. 31 или его соль, где кольцо А представляет собой пиридин, пиримидин, пиазин, пиридазин, триазин, имидазол, пиазол, триазол, оксазол, изоксазол или тиофен.

34. Соединение по п. 33 или его соль, где



35. Соединение по любому из пп. 1-28 или его соль, где кольцо А представляет собой бициклический гетероарил.

36. Соединение по п. 35 или его соль, где кольцо А представляет собой конденсированный 5-6, 6-6 или 6-5 бициклический гетероарил.

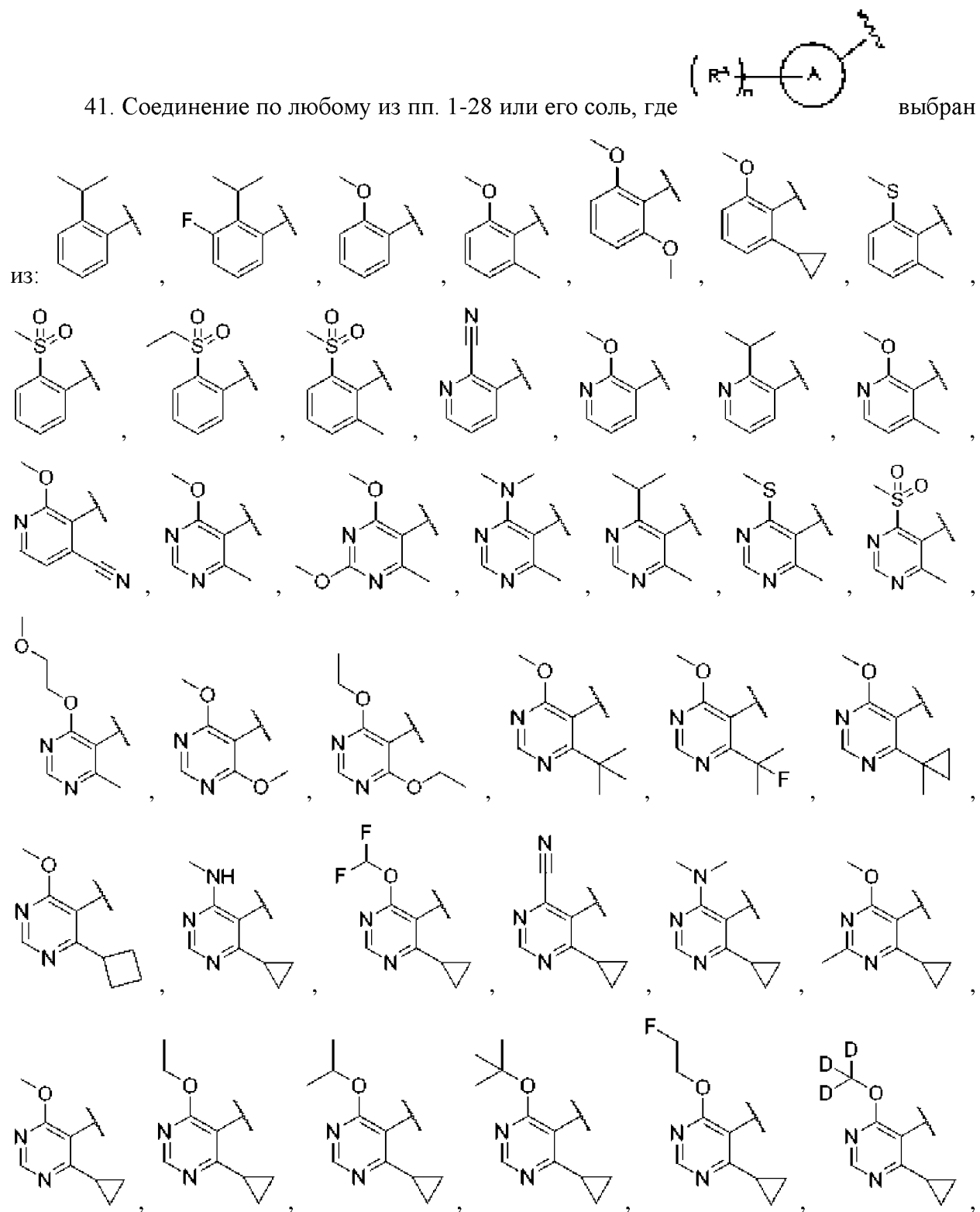
37. Соединение по любому из пп. 1-36, где каждый  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ .

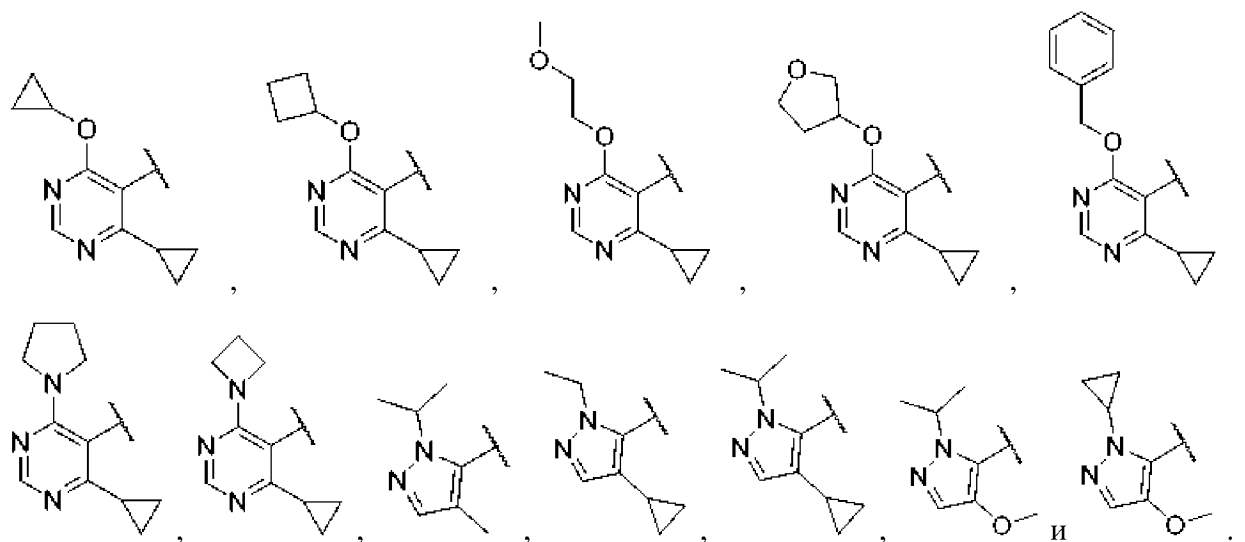
38. Соединение по п. 37, где по меньшей мере один  $R^A$  представляет собой  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил или  $-S(O)_2R^{12}$ .

39. Соединение по любому из пп. 1-36, где каждый  $R^A$  независимо замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , амино,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкоксила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного

гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, -ОН, amino,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила.

40. Соединение по п. 39, где каждый  $R^A$  независимо замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, оксо и amino.





42. Соединение по любому из пп. 1-41 или его соль, где  $p$  равно 1.

43. Соединение по любому из пп. 1-42 или его соль, где каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила.

44. Соединение по п. 43 или его соль, где каждый из  $R^8$  и  $R^9$  представляет собой водород.

45. Соединение по любому из пп. 1-42 или его соль, где  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо.

46. Соединение по любому из пп. 1-42 или его соль, где  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил.

47. Соединение по любому из пп. 1-41 или его соль, где  $p$  равно 0.

48. Соединение по любому из пп. 1-47 или его соль, где кольцо В представляет собой фенил или 6-членный гетероарил.

49. Соединение по п. 48 или его соль, где кольцо В представляет собой фенил, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин или триазин.

50. Соединение по любому из пп. 1-49 или его соль, где  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-5}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил.

51. Соединение по любому из пп. 1-50 или его соль, где  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный моноциклический 5-6-членный гетероциклоалкил или гетероарил.

52. Соединение по п. 51 или его соль, где  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный моноциклический гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, O, S и P.

53. Соединение по п. 52 или его соль, где  $R^{B1}$  представляет собой имидазол,

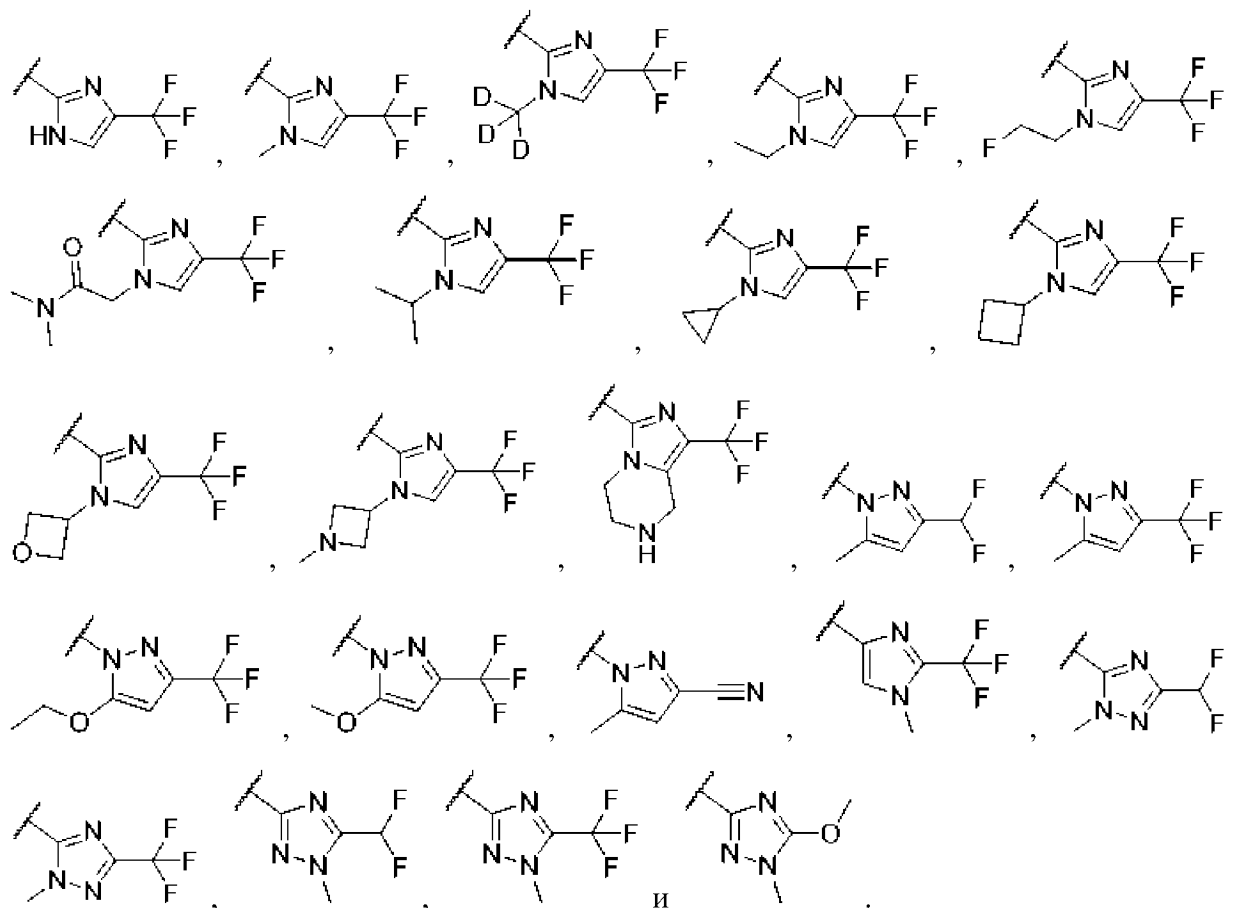
пиразол, триазол или тетразол, каждый из которых необязательно замещен.

54. Соединение по п. 51 или его соль, где  $R^{B1}$  представляет собой необязательно замещенный конденсированный 5-6, 6-6 или 6-5 гетероарил.

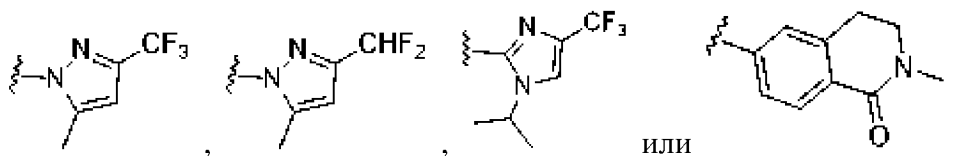
55. Соединение по любому из пп. 1-54 или его соль, где  $R^{B1}$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , amino, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила.

56. Соединение по п. 55 или его соль, где  $R^{B1}$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  aminoалкила,  $C_{1-6}$  гидроксилалкила,  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила и необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила.

57. Соединение по любому из пп. 50-52 или его соль, где  $R^{B1}$  выбран из



58. Соединение по любому из пп. 50-52 или его соль, где  $R^{B1}$  представляет собой



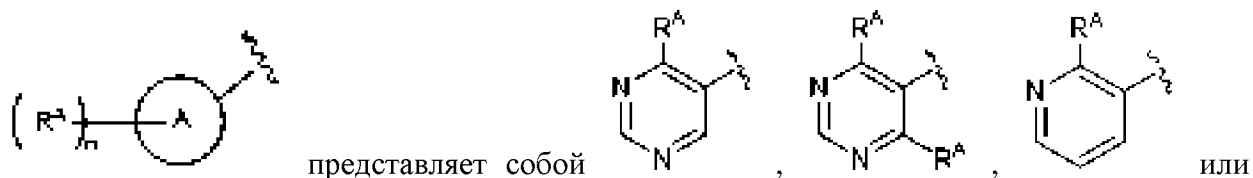
59. Соединение по любому из пп. 1-58 или его соль, где каждый  $R^B$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил.

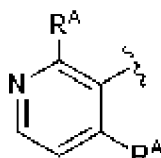
60. Соединение по любому из пп. 1-58 или его соль, где два  $R^B$  на одном и том же атоме вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный  $C_{3-6}$  циклоалкил или необязательно замещенный  $C_{2-5}$  гетероциклоалкил.

61. Соединение по любому из пп. 1-58 или его соль, где  $n$  равно 0.

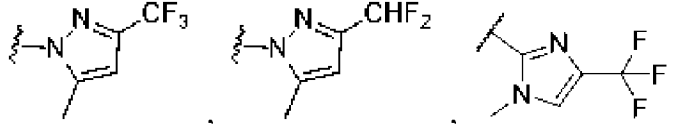
62. Соединение по любому из пп. 1-61 или его соль, где каждый из  $R^1$ ,  $R^3$ ,  $R^6$  и  $R^7$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$  алкил.

63. Соединение по любому из пп. 1-2 или 11-12 или его соль, где  $X^1$  представляет собой  $CR^1$ ;  $X^3$  представляет собой  $N$  или  $CR^3$ ;  $X^7$  представляет собой  $CR^7$ ; каждый  $R^1$  и  $R^3$  представляет собой водород; каждый из  $R^8$  и  $R^9$  представляет собой водород;

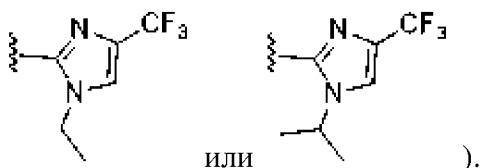


, а каждый  $R^A$  независимо выбран из  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  циклоалкила;  $R^{B1}$  представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из  $C_{1-3}$

галогеналкила и  $C_{1-3}$  алкила (например,

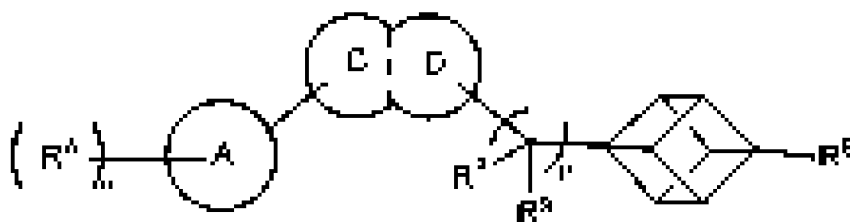


),



64. Соединение, имеющее структуру формулы (VI), или его соль,





Формула (VI),

где

кольцо С представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, при этом каждый из фенила или гетероарила является необязательно замещенным;

кольцо D представляет собой ароматический, насыщенный или частично насыщенный 5-членный карбоцикл или гетероцикл, при этом каждый из карбоцикла или гетероцикла является необязательно замещенным;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо A представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксиалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, amino,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

$R^B$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-}$

$_6$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил,

$m$  равно 1, 2, 3 или 4; и

$p$  равно 0 или 1.

65. Соединение по п. 63 или его соль, где

кольцо  $C$  представляет собой фенил или 6-членный гетероарил, при этом каждый из фенила или гетероарила является необязательно замещенным 1, 2, 3 или 4  $R^{1C}$ , и

каждый  $R^{1C}$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)OR^b$ ,  $-OC(=O)NR^cR^d$ ,  $-SH$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ ,  $-NR^bC(=O)R^a$ ,  $-NR^bC(=O)OR^b$ ,  $-NR^bS(=O)_2R^a$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^cR^d$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{1-6}$ аминоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещены одним или более  $R^{1Ca}$ ;

кольцо  $D$  представляет собой ароматический, насыщенный или частично насыщенный 5-членный карбоцикл или гетероцикл, при этом каждый из карбоцикла или гетероцикла является необязательно замещенным 1, 2, 3, 4, 5 или 6  $R^{1D}$ , и

каждый  $R^{1D}$  независимо представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-OH$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(=O)R^a$ ,  $-OC(=O)OR^b$ ,  $-OC(=O)NR^cR^d$ ,  $-SH$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(=O)R^a$ ,  $-S(=O)_2R^a$ ,  $-S(=O)_2NR^cR^d$ ,  $-NR^cR^d$ ,  $-NR^bC(=O)NR^cR^d$ ,  $-NR^bC(=O)R^a$ ,  $-NR^bC(=O)OR^b$ ,  $-NR^bS(=O)_2R^a$ ,  $-C(=O)R^a$ ,  $-C(=O)OR^b$ ,  $-C(=O)NR^cR^d$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{1-6}$ гидроксиалкил,  $C_{1-6}$ аминоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-8}$  циклоалкил,  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещены одним или более  $R^{1Da}$ ;

каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют оксо; или  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил,

где алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino-,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила;

кольцо А представляет собой фенил, нафтил, моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил;

каждый из  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ ,

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , оксо, амина,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкоксила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , амина,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

$R^{11}$  представляет собой водород, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил, необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен- $C_{2-7}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-фенил или необязательно замещенный  $-C_{1-4}$  алкилен-гетероарил,

где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, алкилен, циклоалкил, гетероциклоалкил, фенил или гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ , амина,  $-NO_2$ , оксо,  $C_{1-6}$  алкокси,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила;

каждый из  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  аминоалкила,  $C_{1-6}$  гидроксипалкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила и  $C_{3-6}$  карбоцикла, 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , оксо, амина,  $-NO_2$ ,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила;

$R^B$  представляет собой водород, галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно

замещенный бициклический гетероарил,

где каждый из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, нафтила, фенила или гетероарила необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{NO}_2$ , оксо,  $-\text{CN}$ , необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкенила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкинила, необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-\text{OR}^{11}$ ,  $-\text{SR}^{11}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^{12})$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{12}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{11})$ , где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ , amino,  $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$  алкила),  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$  алкила) $_2$ , оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-3}$  алкоксила,  $\text{C}_{1-3}$  алкила и  $\text{C}_{1-3}$  галогеналкила;

каждый  $\text{R}^a$  независимо представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкил,  $\text{C}_{1-6}$ аминоалкил,  $\text{C}_{1-6}$ гетероалкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-циклоалкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-гетероциклоалкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-арил или  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-гетероарил; где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более из оксо, галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{S}(\text{=O})\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{S}(\text{=O})_2\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NHC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила) $_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила) $_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}(\text{=O})\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}(\text{=O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{OC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила) $_2$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NHC}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{1-6}$ аминоалкила или  $\text{C}_{1-6}$ гетероалкила;

каждый  $\text{R}^b$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкил,  $\text{C}_{1-6}$ аминоалкил,  $\text{C}_{1-6}$ гетероалкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-циклоалкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-гетероциклоалкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-арил или  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-гетероарил; где каждый алкил, алкилен, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более из оксо, галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{S}(\text{=O})\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{S}(\text{=O})_2\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(\text{=O})_2\text{NHC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{S}(\text{=O})_2\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила) $_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила) $_2$ ,  $-\text{NHC}(\text{=O})\text{OC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}(\text{=O})\text{C}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}(\text{=O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{OC}_{1-6}$ алкила,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ алкила) $_2$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NHC}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкила,  $\text{C}_{1-6}$ аминоалкила или  $\text{C}_{1-6}$ гетероалкила;

каждый  $\text{R}^c$  и  $\text{R}^d$  независимо представляют собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ гидроксиалкил,  $\text{C}_{1-6}$ аминоалкил,  $\text{C}_{1-6}$ гетероалкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-циклоалкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-гетероциклоалкил,  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-арил или  $-\text{C}_{1-6}$ алкилен-

гетероарил; где каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещены одним или более из оксо, галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила})_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила})_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{гидроксиалкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{аминоалкила}$  или  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{гетероалкила}$ ;

или  $\text{R}^c$  и  $\text{R}^d$  вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более из оксо, галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила})_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила})_2$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила})_2$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{гидроксиалкила}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{аминоалкила}$  или  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{гетероалкила}$ ;

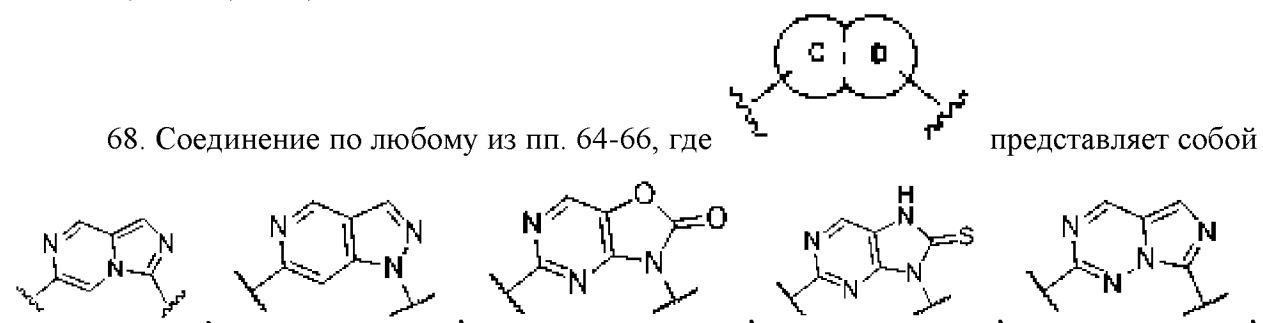
каждый  $\text{R}^{1\text{Ca}}$  и  $\text{R}^{1\text{Da}}$  независимо представляет собой галоген,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{NR}^b\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{NR}^b\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^b$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{галогеналкил}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{гидроксиалкил}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{аминоалкил}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6\text{гетероалкил}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил}$ ,  $\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкинил}$ , циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

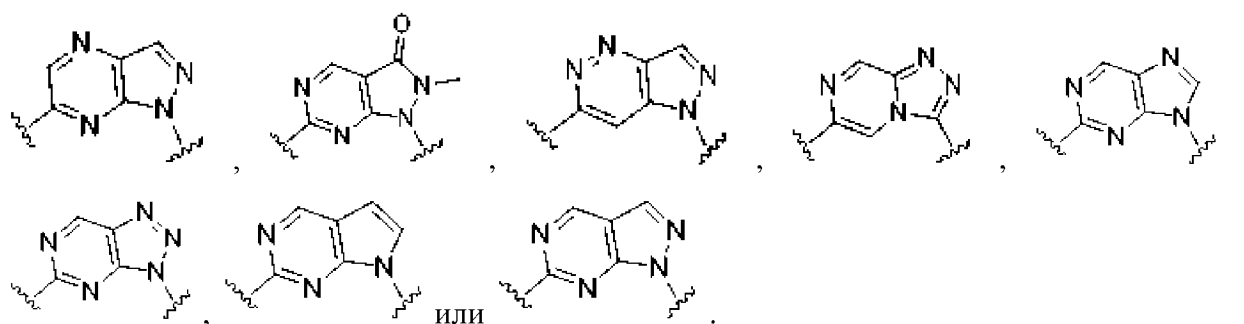
$m$  равно 1, 2, 3 или 4; и

$r$  равно 0 или 1.

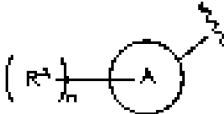
66. Соединение по п. 64 или п. 65, где кольцо C представляет собой 6-членный гетероарил и кольцо D представляет собой 6-членный гетероарил.

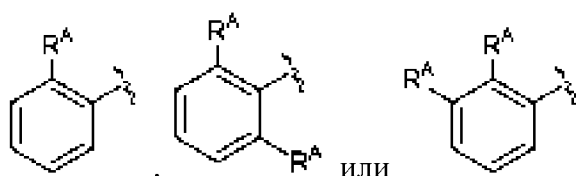
67. Соединение по любому из пп. 64-66, где каждое из кольца C и кольца D независимо необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{OR}^a$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{SR}^a$ ,  $-\text{NR}^c\text{R}^d$ , необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $\text{C}_{2-6}$  алкинила, и где алкил, гетероалкил, алкенил или алкинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена, amino, оксо,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CN}$  и  $\text{C}_{1-3}$  алкоксила.





69. Соединение по любому из пп. 64-68 или его соль, где кольцо А представляет собой фенил.

70. Соединение по п. 69 или его соль, где  представляет собой

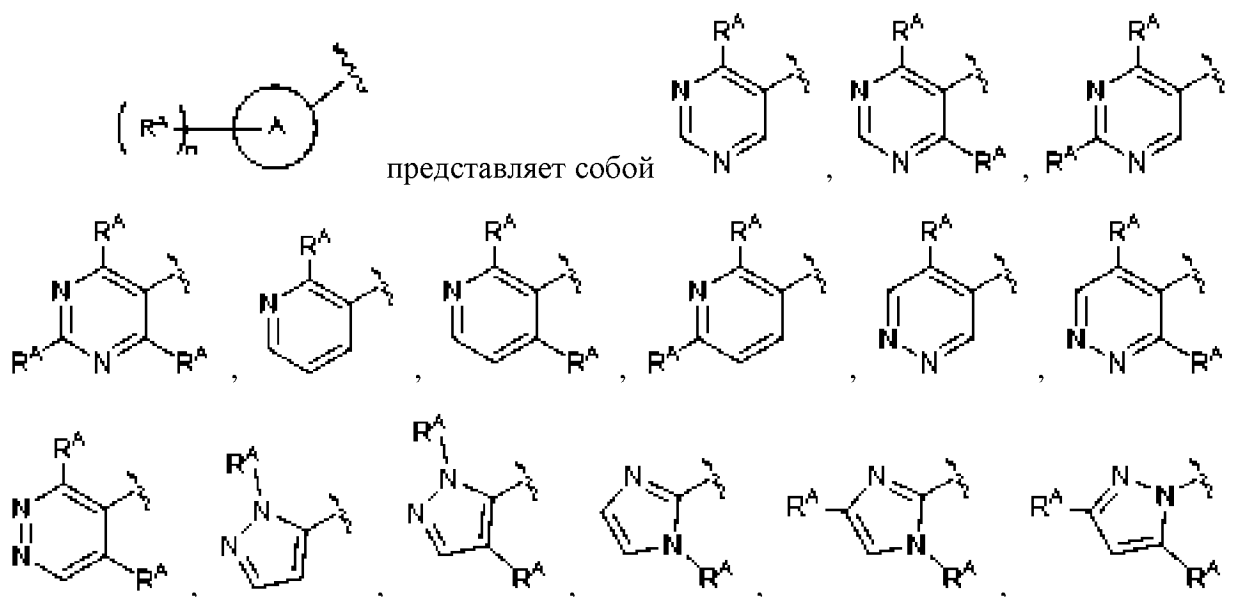


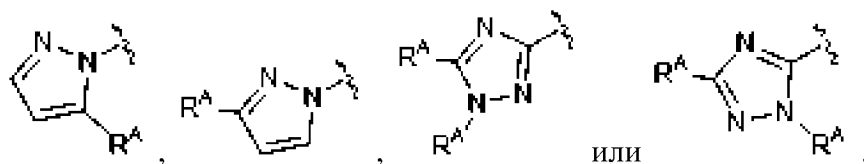
71. Соединение по любому из пп. 64-68 или его соль, где кольцо А представляет собой нафтил.

72. Соединение по любому из пп. 64-68 или его соль, где кольцо А представляет собой 5- или 6-членный моноциклический гетероарил.

73. Соединение по п. 72 или его соль, где кольцо А представляет собой пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, триазин, имидазол, пиразол, триазол, оксазол, изоксазол или тиофен.

74. Соединение по п. 73 или его соль, где





75. Соединение по любому из пп. 64-68 или его соль, где кольцо А представляет собой бициклический гетероарил.

76. Соединение по п. 75 или его соль, где кольцо А представляет собой конденсированный 5-6, 6-6 или 6-5 бициклический гетероарил.

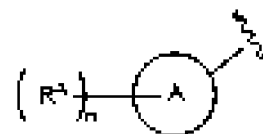
77. Соединение по любому из пп. 64-76 или его соль, где каждый  $R^A$  независимо выбран из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})_2S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ .

78. Соединение по п. 77 или его соль, где по меньшей мере один  $R^A$  представляет собой  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-7}$  гетероциклоалкил или  $-S(O)_2R^{12}$ .

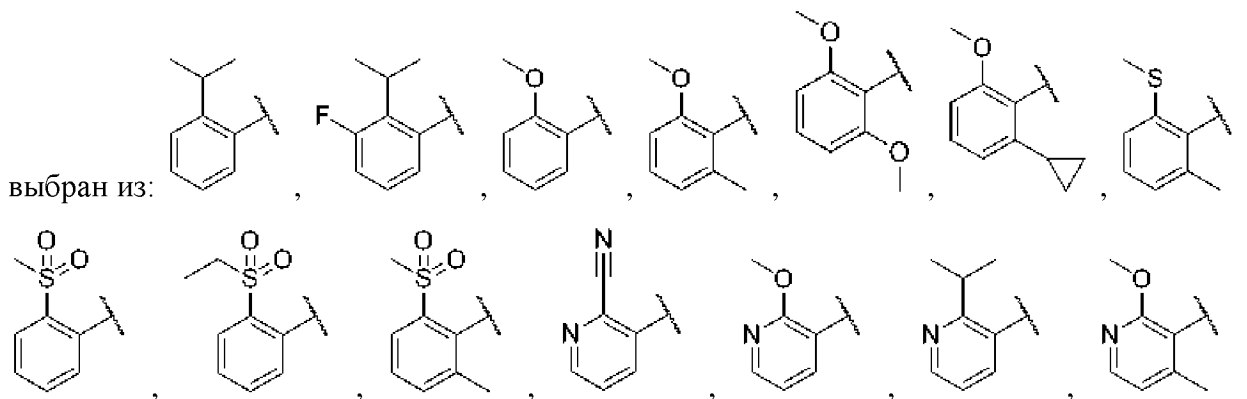
79. Соединение по любому из пп. 64-78 или его соль, где каждый  $R^A$  независимо замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , amino,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкоксила,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила,  $C_{3-6}$  карбоцикла и 3-6-членного гетероцикла, где  $C_{3-6}$  карбоцикл и 3-6-членный гетероцикл необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OH$ , amino,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{1-6}$  галогеналкила.

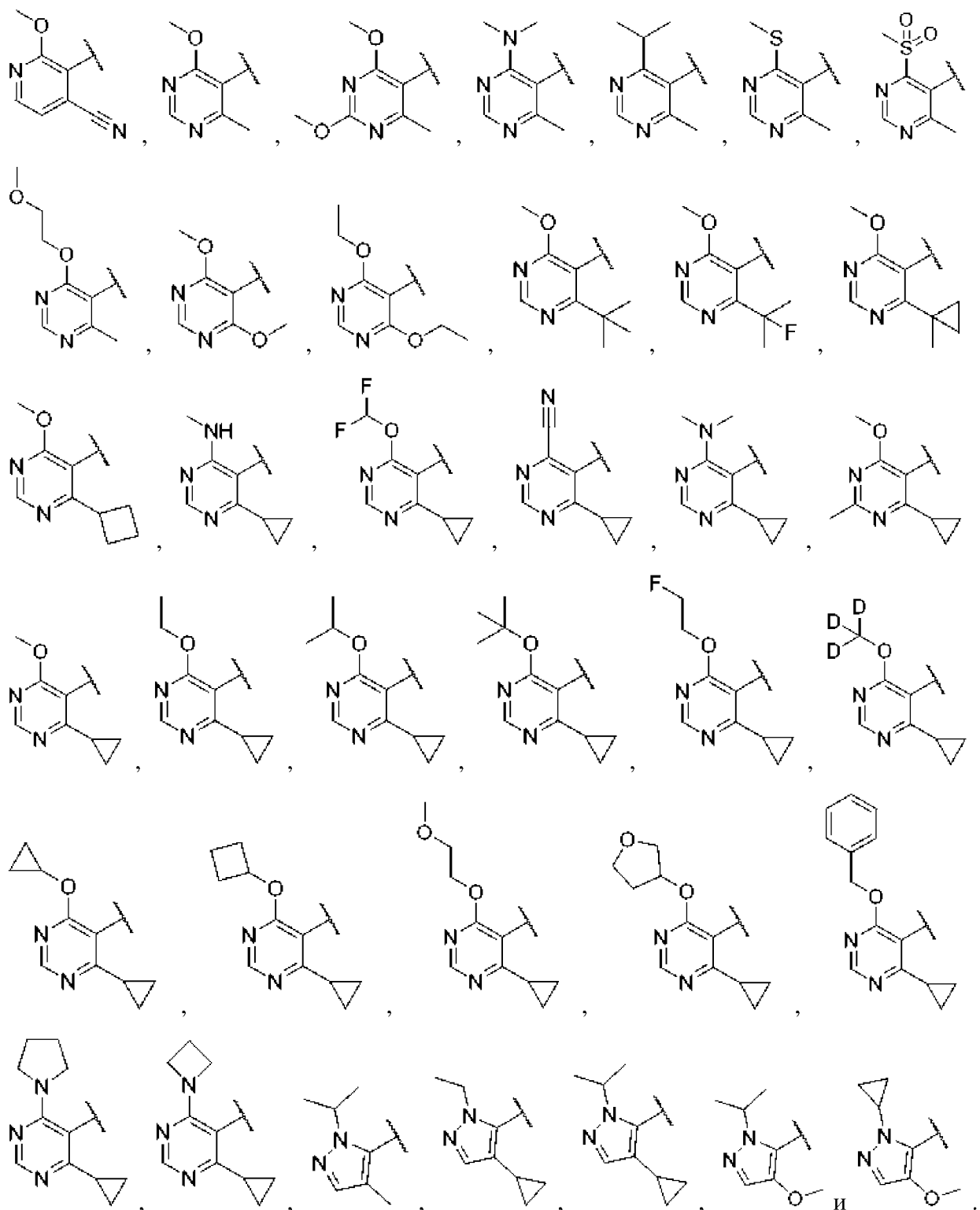
80. Соединение по п. 79 или его соль, где каждый  $R^A$  независимо замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $C_{1-6}$  алкила,  $C_{1-6}$  галогеналкила, оксо и amino.

81. Соединение по любому из пп. 64-68 или его соль, где



выбран из:





82. Соединение по любому из пп. 64-81 или его соль, где  $r$  равно 1.

83. Соединение по любому из пп. 64-82 или его соль, где каждый из  $R^8$  и  $R^9$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкенила и необязательно замещенного  $C_{2-6}$  алкинила.

84. Соединение по п. 83 или его соль, где каждый из  $R^8$  и  $R^9$  представляет собой водород.

85. Соединение по любому из пп. 64-82 или его соль, где  $R^8$  и  $R^9$  вместе образуют



оксо.

86. Соединение по любому из пп. 64-82 или его соль, где  $R^8$  и  $R^9$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 3-6-членный циклоалкил или гетероциклоалкил.

87. Соединение по любому из пп. 64-81 или его соль, где  $p$  равно 0.

88. Соединение по любому из пп. 64-87 или его соль, где  $R^B$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $-NO_2$ , необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкенил, необязательно замещенный  $C_{2-6}$  алкинил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  гетероалкил,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил.

89. Соединение по п. 88 или его соль, где  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{3-8}$  циклоалкил, необязательно замещенный  $C_{2-9}$  гетероциклоалкил, необязательно замещенный нафтил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный моноциклический гетероарил или необязательно замещенный бициклический гетероарил.

90. Соединение по п. 89 или его соль, где  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный моноциклический гетероарил с 1-4 гетероатомами, выбранными из N, O, S и P.

91. Соединение по п. 90 или его соль, где  $R^B$  представляет собой имидазол, пиразол, триазол или тетразол, каждый из которых необязательно замещен.

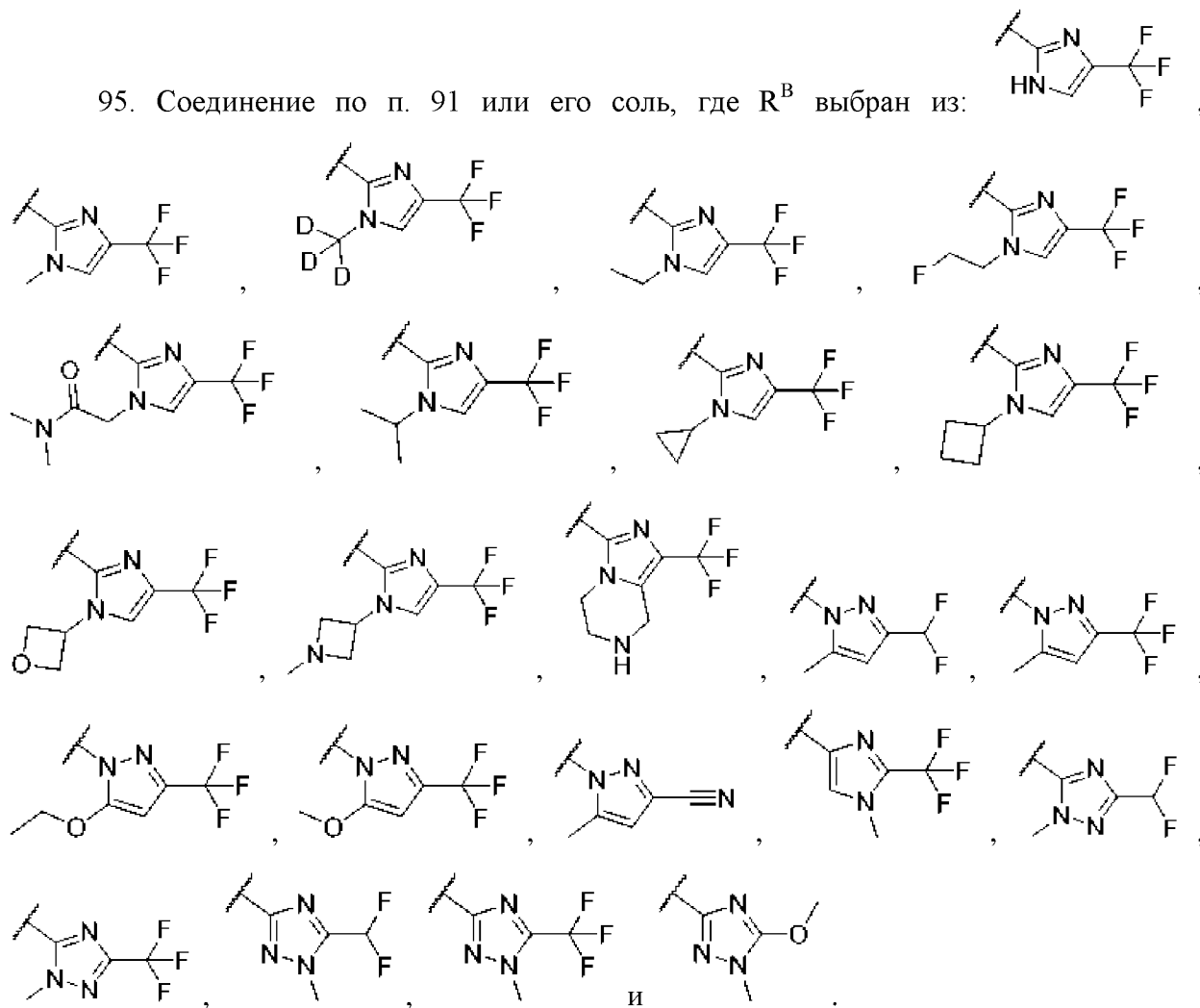
92. Соединение по п. 89 или его соль, где  $R^B$  представляет собой необязательно замещенный конденсированный 5-6, 6-6 или 6-5 гетероарил.

93. Соединение по любому из пп. 64-92 или его соль, где  $R^B$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  гетероалкила, необязательно замещенного  $C_{3-8}$  циклоалкила, необязательно замещенного  $C_{2-7}$  гетероциклоалкила,  $-OR^{11}$ ,  $-SR^{11}$ ,  $-N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)R^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)R^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{12})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2(R^{12})$ ,  $-S(O)R^{12}$ ,  $-S(O)_2R^{12}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{11})$ , где алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, циклоалкил или гетероциклоалкил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из: галогена,  $-OH$ ,  $-NO_2$ , amino, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-3}$  алкоксила,  $C_{1-3}$  алкила и  $C_{1-3}$  галогеналкила.

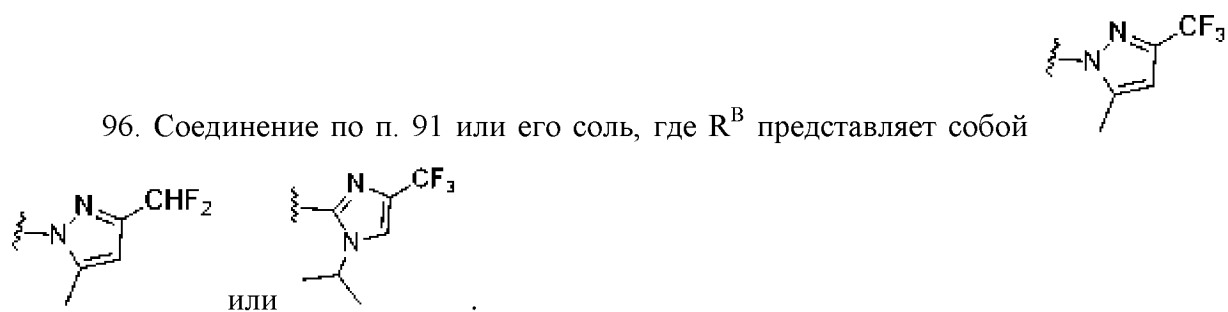
94. Соединение по п. 93 или его соль, где  $R^B$  необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-OR^{11}$ ,  $-NO_2$ , оксо,  $-CN$ , необязательно замещенного  $C_{1-6}$  галогеналкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  алкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$  аминоалкила, необязательно замещенного  $C_{1-6}$

гидроксиалкила, необязательно замещенного C<sub>1-6</sub> гетероалкила, необязательно замещенного C<sub>3-8</sub> циклоалкила и необязательно замещенного C<sub>2-7</sub> гетероциклоалкила.

95. Соединение по п. 91 или его соль, где R<sup>B</sup> выбран из:

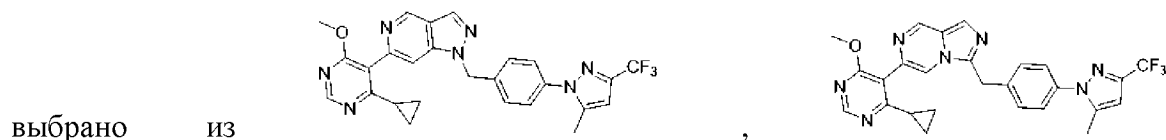


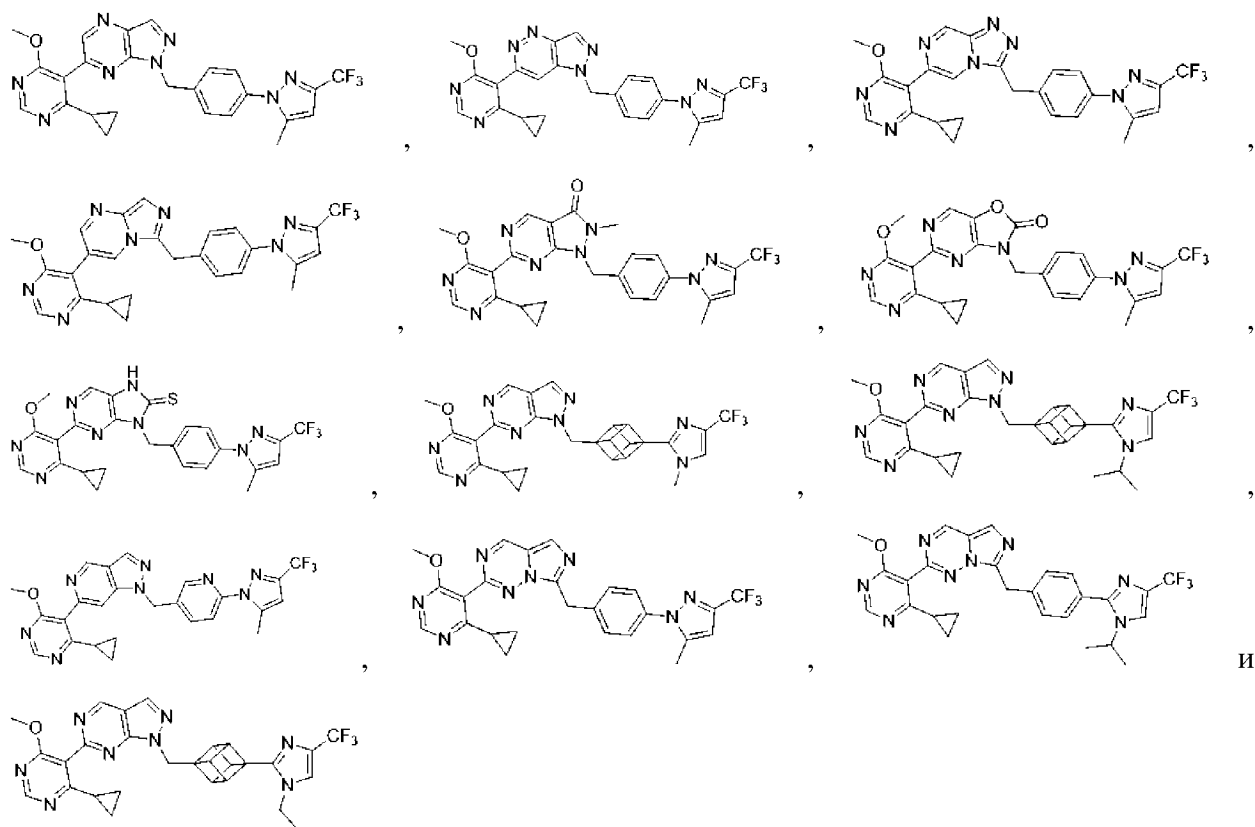
96. Соединение по п. 91 или его соль, где R<sup>B</sup> представляет собой



97. Соединение по любому из пп. 1, 11 или 64 или его соль, причем соединение выбрано из соединений таблицы 1.

98. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение





И

99. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-98 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

100. Способ модуляции убиквитин-специфической протеазы 1 (ubiquitin specific protease 1 - USP1) у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-98 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 99.

101. Способ ингибирования убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1) у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-98 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 99.

102. Способ ингибирования или снижения активности репарации ДНК, модулируемой убиквитин-специфической протеазой 1 (USP1), у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-98 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 99.

103. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с убиквитин-специфической протеазой 1 (USP1), у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-98 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 99.

104. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с модуляцией убиквитин-специфической протеазы 1 (USP1), у субъекта, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-98 или его фармацевтически приемлемой соли

или фармацевтической композиции по п. 99.

105. Способ по п. 103 или п. 104, причем заболевание или нарушение представляет собой рак.

106. Способ лечения рака у субъекта, включающий введение нуждающемуся в этом субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-98 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по п. 99.

107. Способ по п. 105 или п. 106, причем рак выбран из группы, состоящей из рака легкого, немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), рака толстой кишки, рака мочевого пузыря, остеосаркомы, рака яичника, рака кожи и рака молочной железы.

108. Способ по п. 105 или п. 106, причем рак представляет собой рак яичника.

109. Способ по п. 105 или п. 106, причем рак представляет собой рак молочной железы.

110. Способ по п. 109, причем рак представляет собой рак яичника или рак молочной железы.

111. Способ по любому из пп. 105-110, причем рак содержит раковые клетки с повышенными уровнями RAD 18.

112. Способ по любому из пп. 105-111, причем рак представляет собой рак с дефицитом пути репарации повреждений ДНК.

113. Способ по любому из пп. 105-112, причем рак представляет собой рак, резистентный или рефрактерный к ингибитору PARP.

114. Способ по любому из пп. 105-113, причем рак представляет собой рак с мутацией BRCA1 и/или рак с мутацией BRCA2.

115. Способ по п. 114, причем рак представляет собой рак с дефицитом BRCA1.

По доверенности