

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491263** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.09.12**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.11.15**

(51) Int. Cl. **C07D 413/06** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61K 31/41** (2006.01)  
**A61K 31/40** (2006.01)

---

(54) **ИНГИБИТОРЫ ЛИЗИНАЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 6А (КАТ6А) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

(31) **PCT/CN2021/130956; PCT/  
CN2022/079709; PCT/CN2022/126722**

(32) **2021.11.16; 2022.03.08; 2022.10.21**

(33) **CN**

(86) **PCT/CN2022/131893**

(87) **WO 2023/088233 2023.05.25**

(71) Заявитель:  
**ИНСИЛИКО МЕДСИН АйПи  
ЛИМИТЕД (CN)**

(72) Изобретатель:  
**Чэн Синь, Цинь Лохэн, Жэнь Фэн  
(CN)**

(74) Представитель:  
**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) В настоящем документе описаны ингибиторы КАТ6А и фармацевтические композиции, содержащие указанные ингибиторы. Заявленные соединения и композиции полезны для лечения заболевания или нарушения, связанного с КАТ6А.

---

**202491263**  
**A1**

**202491263**

**A1**

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581257EA/030

## ИНГИБИТОРЫ ЛИЗИНАЦЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ 6А (КАТ6А) И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

### ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

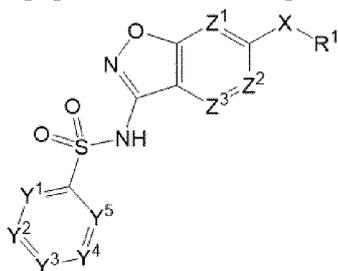
[001] По настоящей заявке испрашивается приоритет международной заявки № PCT/CN2021/130956, поданной 16 ноября 2021 г., международной заявки № PCT/CN2022/079709, поданной 8 марта 2022 г., и международной заявки № PCT/CN2022/126722, поданной 21 октября 2022 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[002] Лизинацетилтрансфераза 6А (КАТ6А) принадлежит к семейству ацетилтрансфераз MYST и была впервые обнаружена приблизительно 25 лет назад. КАТ6А контролирует фундаментальные клеточные процессы, включая транскрипцию генов, клеточное старение, развитие сердечной перегородки, разнообразие Т-клеток памяти и поддержание нормальных гемопоэтических стволовых клеток. Нарушение регуляции активности ацетилтрансферазы КАТ6А или aberrantная экспрессия КАТ6А связаны с онкогенной функцией при ряде видов рака, включая лейкоз, глиому, серозную карциному эндометрия и рак молочной железы. Таким образом, соединения, ингибирующие КАТ6А, являются потенциальными агентами для лечения различных видов рака.

### СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[003] В одном аспекте, в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I);

где:

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

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

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

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

Y<sup>5</sup> представляет собой CR<sup>5a</sup> или N;

Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup> или N;

Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2b</sup> или N;

Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3b</sup> или N; где по меньшей мере один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> представляет собой N;

X выбран из  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-O-$  и  $-N(R^7)-$ ;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

$R^7$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

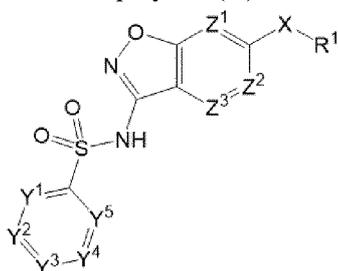
каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ ,

гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила; и

каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> каждый независимо выбран из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[004] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I<sup>3</sup>) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват



Формула (I<sup>3</sup>);

где:

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

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

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

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

Y<sup>5</sup> представляет собой CR<sup>5a</sup> или N;

Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup> или N;

Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2b</sup> или N;

Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3b</sup> или N;

X представляет собой -O- или -S-; или

X выбран из -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)- и -N(R<sup>7</sup>)- и где по меньшей мере один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> представляет собой N;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или

тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>;

R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

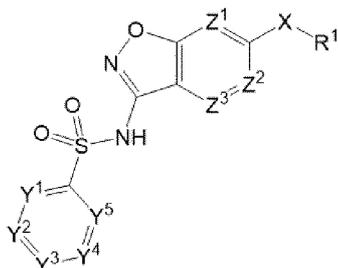
каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила; и

каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо выбран из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>.

[005] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,



Формула (I');

где:

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

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

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

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

Y<sup>5</sup> представляет собой CR<sup>5a</sup> или N;

Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup> или N;

Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2b</sup> или N;

Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3b</sup> или N;

X представляет собой -O-;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>;

R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

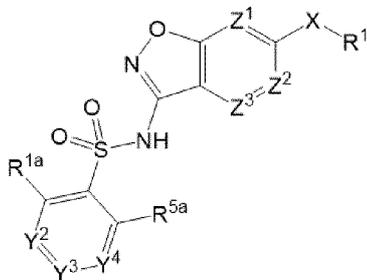
каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-</sub>

$C_6$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила; и

каждый  $R^{15a}$  и каждый  $R^{15b}$  независимо выбран из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ .

[006] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I) или (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, имеющее структуру Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

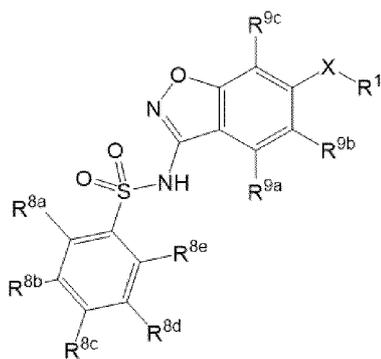


Формула (Ia).

[007] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  независимо выбраны из водорода и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  представляют собой  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая

соль или сольват, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y^2$  представляет собой N;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{3a}$ ; и  $Y^4$  представляет собой  $CR^{4a}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y^2$  представляет собой  $CR^{2a}$ ;  $Y^3$  представляет собой N; и  $Y^4$  представляет собой  $CR^{4a}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y^2$  представляет собой N;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{3a}$ ; и  $Y^4$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Y^2$  представляет собой  $CR^{2a}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{3a}$ ; и  $Y^4$  представляет собой  $CR^{4a}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и  $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z^1$  представляет собой N;  $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и  $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  $Z^2$  представляет собой N; и  $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и  $Z^3$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  представляют собой водород.

[008] В другом аспекте, в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (II);

где:

X выбран из  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-O-$  и  $-N(R^7)-$ ;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

$R^7$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

$R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$ ,  $R^{8e}$ ,  $R^{9b}$  и  $R^{9c}$  каждый независимо выбран из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

$R^{9a}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{14}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-$

$N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{3-6}$ циклоалкил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15c}$  и где  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15d}$ ; или  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероарила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15e}$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

$R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила; и

каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$ , каждый  $R^{15c}$ , каждый  $R^{15d}$  и каждый  $R^{15e}$  независимо выбран из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами,

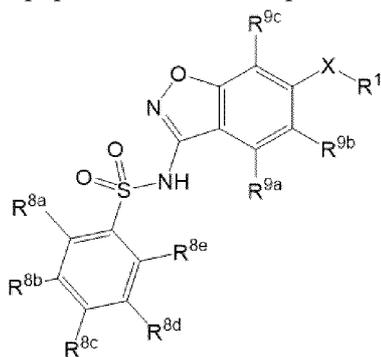
независимо выбранными из галогена, оксо-, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[009] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9b</sup> выбран из водорода, галогена и C<sub>1-6</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9b</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9a</sup> представляет собой -OR<sup>14</sup>. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>14</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> объединены с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероарила, где C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил и C<sub>2-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15e</sup>. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> объединены с образованием C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15e</sup>. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> объединены с образованием C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила.

[010] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)-. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>6</sup> и R<sup>6a</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила и -ОН. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>6</sup> и R<sup>6a</sup> представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia) или (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-.

[011] В другом аспекте, в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (III)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (III);

где:

X выбран из -O- и -N(R<sup>7</sup>)-;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>;

R<sup>7</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup>, R<sup>8e</sup>, R<sup>9b</sup> и R<sup>9c</sup> каждый независимо выбран из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>;

R<sup>9a</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила и -OR<sup>14</sup>;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-</sub>

6алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

R<sup>14</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила; и каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо выбран из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

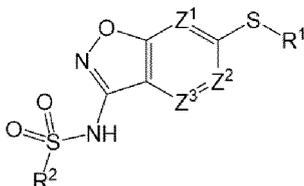
[012] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9b</sup> выбран из водорода, галогена и C<sub>1-6</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9b</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9a</sup> представляет собой -OR<sup>14</sup>. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>14</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>9a</sup> представляет собой -OCH<sub>3</sub>.

[013] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой -O-.

[014] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>8a</sup> и R<sup>8e</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено

соединение Формулы (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{8a}$  и  $R^{8c}$  независимо выбраны из водорода и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{8a}$  и  $R^{8c}$  представляют собой  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  и  $R^{9c}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  и  $R^{9c}$  независимо выбраны из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  и  $R^{9c}$  представляют собой водород.

[015] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IV),

где:

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$  или N;

$Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$  или N;

$R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,-

$S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

или  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила или  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15e}$ ;

каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием  $C_2$ алкенилена;

или два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила или  $C_{1-9}$ гетероарила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

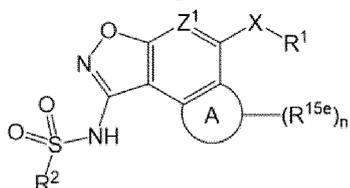
каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;

каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил; и

каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила.

[016] Также в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (V),

где:

$R^2$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$  или  $-N(R^7)-$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

или  $R^6$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с образованием оксо;

$R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

Кольцо A представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил;

каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ , -

OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

каждый R<sup>15e</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

или два R<sup>15e</sup> на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием C<sub>2</sub>алкенилена;

или два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

или два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила или C<sub>1-9</sub>гетероарила; каждый необязательно замещен одной,

двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

n равен 0-6;

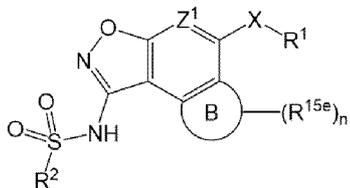
каждый R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил;

каждый R<sup>12</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил; и

каждый R<sup>13</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила.

[017] Также в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (VI),

где:

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15c</sup>;

Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup> или N;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил; каждый необязательно замещенной одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -

$N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$  или  $-N(R^7)-$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

или  $R^6$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с образованием оксо;

$R^7$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

Кольцо В представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{6-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил;

каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием  $C_2$ алкенилена;

или два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила или  $C_{1-9}$ гетероарила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

$n$  равен 0-6;

каждый  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-}$

гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил;

каждый R<sup>12</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил; и

каждый R<sup>13</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила.

[018] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил не замещены. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный пиридинил.

[019] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил и пиридинил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил и пиридинил не замещены. В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II) или (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный пиразолил. В некоторых вариантах

осуществления, в настоящем документе предложено соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный пиридинил.

[020] В одном аспекте, в настоящем документе описаны соединения из Таблицы 1A, Таблицы 1B и Таблицы 1C или их фармацевтически приемлемая соль или сольват. В одном аспекте, в настоящем документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение из Таблицы 1A, Таблицы 1B и Таблицы 1C или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

[021] В другом аспекте, представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

[022] В другом аспекте, представлен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[023] В некоторых вариантах осуществления, представлен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак, выбранный из рака легких, мезотелиомы, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака предстательной железы, гемобластозов, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточного рака, карциномы почечной лоханки, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, глиобластомы, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза или комбинации двух или нескольких вышеуказанных видов рака.

[024] В некоторых вариантах осуществления, представлен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак выбран из ER-положительного рака молочной железы, глиобластомы, немелкоклеточного рака легких (NSCLC), мелкоклеточного рака легких (SCLC), меланомы, рака яичников, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы колоректального рака (CRC), гепатоцеллюлярной карциномы

(HCC), почечно-клеточной карциномы (RCC), лейкоза, лимфомы или множественной миеломы, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML) и неходжкинской лимфомы.

[025] В некоторых вариантах осуществления, представлен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой солидную опухоль с амплификацией или сверхэкспрессией КАТ6А/6В и лейкоз, или солидную опухоль со слитым белком КАТ6А/6В, возникающим в результате хромосомной транслокации.

#### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

[026] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в данном описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или патентная заявка была конкретно и индивидуально указана как включенная посредством ссылки.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ**

##### **Определения**

[027] В следующем описании изложены некоторые конкретные детали, чтобы обеспечить полное понимание различных вариантов осуществления. Однако специалист в данной области техники поймет, что изобретение можно реализовать на практике без этих подробностей. В других случаях, хорошо известные конструкции не показаны и не описаны подробно, чтобы избежать излишнего усложнения описаний вариантов осуществления. Если контекст не требует иного, во всем описании и формуле изобретения, которая следует, слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует истолковывать в открытом, инклюзивном смысле, то есть как «включая, но не ограничиваясь ими». Кроме того, заголовки, представленные в настоящем документе, предназначены только для удобства и не интерпретируют объем или значение заявленного изобретения.

[028] Ссылка в настоящем описании на «некоторые варианты осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления. Таким образом, появление фраз «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах данного описания не обязательно относится к одному и тому же варианту осуществления. Кроме того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим способом в одном или нескольких вариантах осуществления. Кроме того, как используется в этом описании и прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа «а», «an» и «the» включают ссылки на множественное число, если содержание явно не требует иного. Следует также отметить, что термин «или» обычно используется в том смысле, в котором он включает «и/или», если из содержания явно не следует иное.

[029] Термины, приведенные ниже, используемые в настоящем документе, имеют следующие значения, если не указано иное:

[030] «оксо» относится к =O.

[031] «Карбоксил» относится к -COOH.

[032] «Циано» относится к -CN.

[033] «Алкил» относится к насыщенному углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от одного до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно, от одного до шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничены ими, 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, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил, и более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и подобные. Всякий раз, когда в настоящем документе встречается числовой диапазон, такой как «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил» или «C<sub>1-6</sub>алкил», означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает использование термина «алкил», где не указан цифровой диапазон. В некоторых вариантах осуществления, алкил представляет собой C<sub>1-10</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, алкил представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, алкил представляет собой C<sub>1-5</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, алкил представляет собой C<sub>1-4</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, алкил представляет собой C<sub>1-3</sub>алкил. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен галогеном, -CN, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкил необязательно замещен галогеном.

[034] «Алкенил» относится к углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или несколько двойных связей углерод-углерод и имеющему от двух до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно, от двух до примерно шести атомов углерода. Группа может находиться либо в *цис*, либо в *транс* конформации вокруг двойной(ых) связи(ей), и следует понимать, что она включает оба изомера. Примеры включают, но не ограничены ими, 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-бутадиенил и подобные. Всякий раз, когда в настоящем документе появляется числовой диапазон, такой как «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>алкенил» или «C<sub>2-6</sub>алкенил», означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода,

хотя настоящее определение также охватывает использование термина «алкенил», где не указан цифровой диапазон. Если в описании конкретно не указано иное, алкенильная группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно замещен галогеном, -CN, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкенил необязательно замещен галогеном.

[035] «Алкинил» относится к углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или несколько тройных связей углерод-углерод и имеющему от двух до примерно десяти атомов углерода, более предпочтительно, от двух до примерно шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничены ими, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и подобные. Всякий раз, когда в настоящем документе появляется числовой диапазон, такой как «C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> алкинил» или «C<sub>2-6</sub>алкинил», означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает использование термина «алкинил», где не указан цифровой диапазон. Если в описании конкретно не указано иное, алкинильная группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен галогеном, -CN, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкинил необязательно замещен галогеном.

[036] «Алкилен» относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая группа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -COOH, COOMe, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен галогеном, -CN, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, алкилен необязательно замещен галогеном.

[037] «Алкокси» относится к радикалу формулы -OR<sub>a</sub>, где R<sub>a</sub> представляет собой алкильный радикал, как определено. Если в описании конкретно не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых

вариантах осуществления, алкокси необязательно замещен галогеном,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $COOMe$ ,  $-OH$ ,  $-OMe$ ,  $-NH_2$  или  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен галогеном,  $-CN$ ,  $-OH$  или  $-OMe$ . В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен галогеном.

[038] «Арил» относится к радикалу, полученному из углеводородной кольцевой системы, содержащей от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. 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 через атом 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 (фенил). Арильные радикалы включают, но не ограничены ими, арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, ас-индацена, в-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плеядена, пирена и трифенилена. Если в описании конкретно не указано иное, арил может быть необязательно замещен, например, галогеном, амином, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом,  $-CN$ ,  $-COOH$ ,  $COOMe$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OMe$ ,  $-NH_2$  или  $-NO_2$ . В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$  или  $-OMe$ . В некоторых вариантах осуществления, арил необязательно замещен галогеном.

[039] «Циклоалкил» относится к частично или полностью насыщенному, моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать конденсированные (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом циклоалкил связан через неароматический атом кольца), спиро или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил является полностью насыщенным. Типовые циклоалкилы включают, но не ограничены ими, циклоалкилы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода ( $C_3-C_{15}$  полностью насыщенный циклоалкил или  $C_3-C_{15}$  циклоалкенил), от трех до десяти атомов углерода ( $C_3-C_{10}$  полностью насыщенный циклоалкил или  $C_3-C_{10}$  циклоалкенил), от трех до восьми атомов углерода ( $C_3-C_8$  полностью насыщенный циклоалкил или  $C_3-C_8$  циклоалкенил), от трех до шести атомов углерода ( $C_3-C_6$  полностью насыщенный циклоалкил или  $C_3-C_6$  циклоалкенил), от трех до пяти атомов углерода ( $C_3-C_5$  полностью насыщенный циклоалкил или  $C_3-C_5$  циклоалкенил) или от трех до четырех атомов углерода (полностью насыщенный  $C_3-C_4$  циклоалкил или  $C_3-C_4$  циклоалкенил). В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой 3-10-членный полностью насыщенный циклоалкил или 3-10-членный циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил

представляет собой 3-6-членный полностью насыщенный циклоалкил или 3-6-членный циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил представляет собой 5-6-членный полностью насыщенный циклоалкил или 5-6-членный циклоалкенил. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы 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 и бицикло[3.3.2]декан и 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил. Частично насыщенные циклоалкилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -COOH, COOMe, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, циклоалкил необязательно замещен галогеном.

[040] «Гало» или «галоген» относится к бром, хлору, фтору или йоду. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления, галоген представляет собой фтор.

[041] «Галоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими галогеновыми радикалами, как определено выше, *например*, трифторметилом, дифторметилом, фторметилом, трихлорметилом, 2,2,2-трифторэтилом, 1,2-дифторэтилом, 3-бром-2-фторпропилом, 1,2-дибромэтилом и подобными.

[042] «Гидроксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими гидроксильными. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним гидроксильным. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя гидроксильными. Гидроксиалкилы включают, например, гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипропил, гидроксипропил или гидроксипентил. В некоторых вариантах осуществления, гидроксиалкил представляет собой гидроксиметил.

[043] «Аминоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или несколькими аминами. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним амином. В некоторых вариантах осуществления, алкил замещен одним, двумя или тремя аминами. Аминоалкилы включают, например, аминметил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил или аминопентил. В некоторых вариантах осуществления, аминоалкил представляет собой аминметил.

[044] «Гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или несколько скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-), серы, фосфора или их комбинации. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. В одном аспекте, гетероалкил представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> гетероалкил, где гетероалкил содержит от 1 до 6 атомов углерода и один или несколько атомов, отличных от углерода, например, кислорода, азота (например, -NH-, -N(алкил)-), серы, фосфора или их комбинации, где гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. Примерами такого гетероалкила являются, например, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH(CH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub> или -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Если в описании конкретно не указано иное, гетероалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, гетероалкил необязательно замещен галогеном.

[045] «Гетероциклоалкил» относится к 3-24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от одного до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил является полностью насыщенным. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит от одного до трех атомов азота. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит один или два атома азота. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит один атом азота. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил содержит один азот и один кислород. Если в описании конкретно 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 через неароматический атом кольца), спиро или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклоалкильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Типовые гетероциклоалкилы включают, но не ограничены ими, гетероциклоалкилы, имеющие от двух до пятнадцати атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub> полностью насыщенный гетероциклоалкил или C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub> гетероциклоалкенил), от двух до десяти атомов углерода (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> полностью насыщенный

гетероциклоалкил или  $C_2-C_{10}$  гетероциклоалкенил), от двух до восьми атомов углерода ( $C_2-C_8$  полностью насыщенный гетероциклоалкил или  $C_2-C_8$  гетероциклоалкенил), от двух до семи атомов углерода ( $C_2-C_7$  полностью насыщенный гетероциклоалкил или  $C_2-C_7$  гетероциклоалкенил), от двух до шести атомов углерода ( $C_2-C_6$  полностью насыщенный гетероциклоалкил или  $C_2-C_6$  гетероциклоалкенил), от двух до пяти атомов углерода ( $C_2-C_5$  полностью насыщенный гетероциклоалкил или  $C_2-C_5$  гетероциклоалкенил), или от двух до четырех атомов углерода ( $C_2-C_4$  полностью насыщенный гетероциклоалкил или  $C_2-C_4$  гетероциклоалкенил). Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничены ими, азиридинил, азетидинил, оксинил, 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, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, 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 ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкилы содержат от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Понятно, что, говоря о количестве атомов углерода в гетероциклоалкиле, число атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим числом атомов (включая гетероатомы), составляющих гетероциклоалкил (т.е. скелетных атомов гетероциклоалкильного кольца). В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 3-8-членный полностью насыщенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 3-7-членный полностью насыщенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный полностью насыщенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 4-6-членный полностью насыщенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный полностью насыщенный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 3-8-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 3-6-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 4-6-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил представляет собой 5-6-членный гетероциклоалкенил. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклоалкил может быть необязательно замещен, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем,

карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -COOH, COOMe, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OMe, -NH<sub>2</sub> или -NO<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF<sub>3</sub>, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления, гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном.

[046] «Гетероарил» относится к радикалу 5-14-членной кольцевой системы, содержащему от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил содержит от одного до трех атомов азота. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил содержит один или два атома азота. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил содержит один атом азота. 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 через атом ароматического кольца) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил. Примеры включают, но не ограничены ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксилил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксилил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-a]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксаазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1H-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил,

тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т.е. тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, гетероарил может быть необязательно замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и подобными. В некоторых вариантах осуществления, гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -COOH, COOMe, -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.

[047] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описываемое далее событие или обстоятельство может произойти, а может и не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» означает либо «алкил», либо «замещенный алкил», как определено выше. Кроме того, необязательно замещенная группа может быть незамещенной (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), полностью замещенной (например, -CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>), монозамещенной (например, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F) или замещенной на уровне где-либо между полностью замещенным и монозамещенным (например, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CFHCHF<sub>2</sub> и т.д.). Специалистам в данной области техники будет понятно, в отношении любой группы, содержащей один или несколько заместителей, что такие группы не предназначены для введения каких-либо замещений или схем замещения, которые пространственно непрактичны и/или синтетически неосуществимы. Таким образом, любые описанные заместители обычно следует понимать как имеющие максимальную молекулярную массу примерно 1000 дальтон и, более типично, вплоть до примерно 500 дальтон.

[048] «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, вводимого млекопитающему, либо в виде однократной дозы, либо как часть серии доз, которое эффективно для достижения желаемого терапевтического эффекта.

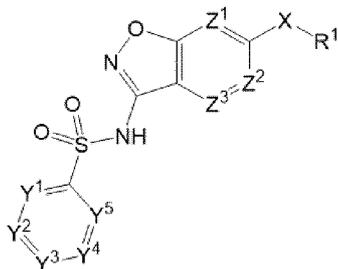
[049] «Лечение» индивидуума (например, млекопитающего, такого как человек) или клетки представляет собой любой тип вмешательства, используемый в попытке изменить естественный ход развития индивидуума или клетки. В некоторых вариантах осуществления, лечение включает введение фармацевтической композиции после начала патологического явления или контакта с этиологическим агентом и включает стабилизацию состояния (например, состояние не ухудшается) или облегчение состояния.

### **Соединения**

[050] В настоящем документе описаны соединения формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, которые представляют собой ингибиторы КАТ6А и полезны при лечении заболевания или нарушения, связанного с ингибированием КАТ6А. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или их фармацевтически

приемлемые соли или сольваты полезны при лечении рака.

[051] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I);

где:

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

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

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

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

$Y^5$  представляет собой  $CR^{5a}$  или N;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$  или N;

$Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$  или N; где по меньшей мере один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой N;

X выбран из  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-O-$  и  $-N(R^7)-$ ;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или

триема группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксн, С<sub>1-6</sub>алкнла, С<sub>1-6</sub>галогеналкнла, С<sub>1-6</sub>алкоксн, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнла, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнла, С<sub>6-10</sub>арнла н С<sub>1-9</sub>гетероарнла;

R<sup>7</sup> выбран нз водорода, С<sub>1-6</sub>алкнла, С<sub>1-6</sub>галогеналкнла, С<sub>2-6</sub>алкеннла, С<sub>2-6</sub>алкнннла, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнла, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнла, С<sub>6-10</sub>арнла н С<sub>1-9</sub>гетероарнла, где С<sub>1-6</sub>алкнл, С<sub>2-6</sub>алкеннл, С<sub>2-6</sub>алкнннл, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнл, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнл, С<sub>6-10</sub>арнл н С<sub>1-9</sub>гетероарнл необязательно замещены одной, двумя нлн тремя группами, выбранными нз галогена, -CN, гидроксн, С<sub>1-6</sub>алкнла, С<sub>1-6</sub>галогеналкнла, С<sub>1-6</sub>алкоксн, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнла, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнла, С<sub>6-10</sub>арнла н С<sub>1-9</sub>гетероарнла;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран нз водорода, С<sub>1-6</sub>алкнла, С<sub>1-6</sub>галогеналкнла, С<sub>2-6</sub>алкеннла, С<sub>2-6</sub>алкнннла, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнла, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнла, С<sub>6-10</sub>арнла н С<sub>1-9</sub>гетероарнла, где С<sub>1-6</sub>алкнл, С<sub>2-6</sub>алкеннл, С<sub>2-6</sub>алкнннл, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнл, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнл, С<sub>6-10</sub>арнл н С<sub>1-9</sub>гетероарнл необязательно замещены одной, двумя нлн тремя группами, выбранными нз галогена, -CN, гидроксн, С<sub>1-6</sub>алкнла, С<sub>1-6</sub>галогеналкнла, С<sub>1-6</sub>алкоксн, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнла, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнла, С<sub>6-10</sub>арнла н С<sub>1-9</sub>гетероарнла;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран нз водорода, С<sub>1-6</sub>алкнла н С<sub>1-6</sub>галогеналкнла;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран нз водорода, С<sub>1-6</sub>алкнла н С<sub>1-6</sub>галогеналкнла;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран нз С<sub>1-6</sub>алкнла, С<sub>2-6</sub>алкеннла, С<sub>2-6</sub>алкнннла, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнла, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнла, С<sub>6-10</sub>арнла н С<sub>1-9</sub>гетероарнла, где С<sub>1-6</sub>алкнл, С<sub>2-6</sub>алкеннл, С<sub>2-6</sub>алкнннл, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнл, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнл, С<sub>6-10</sub>арнл н С<sub>1-9</sub>гетероарнл необязательно замещены одной, двумя нлн тремя группами, выбранными нз галогена, -CN, гидроксн, С<sub>1-6</sub>алкнла, С<sub>1-6</sub>галогеналкнла, С<sub>1-6</sub>алкоксн, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнла, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнла, С<sub>6-10</sub>арнла н С<sub>1-9</sub>гетероарнла; н

каждый R<sup>15a</sup> н каждый R<sup>15b</sup> каждый независимо выбран нз галогена, оксо, -CN, С<sub>1-6</sub>алкнла, С<sub>1-6</sub>галогеналкнла, С<sub>2-6</sub>алкеннла, С<sub>2-6</sub>алкнннла, С<sub>3-10</sub>цнклоалкнла, -CH<sub>2</sub>-С<sub>3-6</sub>цнклоалкнла, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнла, -CH<sub>2</sub>-С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнла, С<sub>6-10</sub>арнла, -CH<sub>2</sub>-С<sub>6-10</sub>арнла, С<sub>1-9</sub>гетероарнла, -CH<sub>2</sub>-С<sub>1-9</sub>гетероарнла, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> н -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где С<sub>1-6</sub>алкнл, С<sub>2-6</sub>алкеннл, С<sub>2-6</sub>алкнннл, С<sub>3-6</sub>цнклоалкнл, -CH<sub>2</sub>-С<sub>3-10</sub>цнклоалкнл, С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнл, -CH<sub>2</sub>-С<sub>2-9</sub>гетероцнклоалкнл, С<sub>6-10</sub>арнл, -CH<sub>2</sub>-С<sub>6-10</sub>арнл, -CH<sub>2</sub>-С<sub>1-9</sub>гетероарнл н С<sub>1-9</sub>гетероарнл необязательно замещены одной, двумя нлн тремя группами, независимо выбранными нз галогена, оксо, -CN, С<sub>1-6</sub>алкнла, С<sub>1-6</sub>галогеналкнла, С<sub>1-6</sub>алкоксн, С<sub>1-6</sub>галогеналкоксн, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> н -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[052] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) нлн его фармацевтически приемлемой соли нлн сольвата, Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1a</sup>. В некоторых





представляет собой CR<sup>5a</sup>; Y<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2a</sup>; Y<sup>3</sup> представляет собой N; и Y<sup>4</sup> представляет собой CR<sup>4a</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1a</sup>; Y<sup>5</sup> представляет собой CR<sup>5a</sup>; Y<sup>2</sup> представляет собой N; Y<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3a</sup>; и Y<sup>4</sup> представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, Y<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1a</sup>; Y<sup>5</sup> представляет собой CR<sup>5a</sup>; Y<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2a</sup>; Y<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3a</sup>; и Y<sup>4</sup> представляет собой CR<sup>4a</sup>.

[065] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup>; Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2b</sup>; и Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3b</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, Z<sup>1</sup> представляет собой N; Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2b</sup>; и Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3b</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup>; Z<sup>2</sup> представляет собой N; и Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3b</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup>; Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2b</sup>; и Z<sup>3</sup> представляет собой N.

[066] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> независимо выбраны из водорода, галогена и C<sub>1-6</sub>алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1b</sup> и R<sup>2b</sup> представляют собой водород, R<sup>3b</sup> представляет собой -OR<sup>10</sup> и R<sup>10</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1b</sup> и R<sup>2b</sup> представляют собой водород, R<sup>3b</sup> представляет собой -OR<sup>10</sup>, R<sup>10</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами.

[067] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1a</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1a</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых

вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкокси. В некоторых  $^{1a}$  представляет собой  $-OCF_3$ .

[068] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{2a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

[069] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{3a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  или  $-SF_5$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил или  $C_{3-6}$ циклоалкил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил или  $C_{2-6}$ алкинил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкинил.

[070] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{4a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{4a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{4a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{4a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{4a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

[071] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{5a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил, или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{5a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{5a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В

некоторых вариантах осуществления,  $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{5a}$  представляет собой  $-OCH_3$ .

[072] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{1b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил, где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1b}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1b}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[073] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{2b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил, где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2b}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2b}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[074] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{3b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OCH_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OCH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OCF_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OCHF_2$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OCH_2CF_3$ .

[075] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$  и  $R^6$  и  $R^{6a}$  независимо выбраны из водорода, галоген,  $C_{1-6}$ алкила и  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$  и  $R^6$  и  $R^{6a}$  представляют собой водород.

[076] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -O-.

[077] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-N(R^7)-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-N(R^7)-$  и  $R^7$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-N(R^7)-$  и  $R^7$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

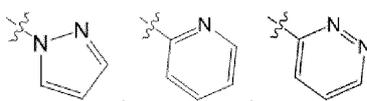
[078] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-9}$ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $C_{1-6}$ алкоксила. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из оксо, -CN, amino, OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкоксила и  $C_{3-6}$ циклоалкила.

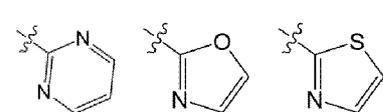
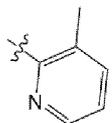
[079] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой

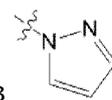


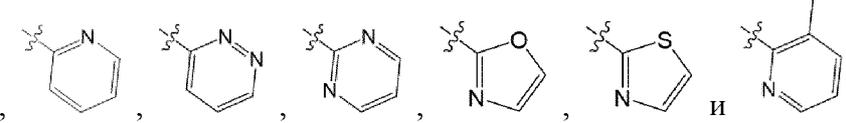
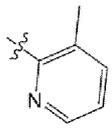
соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный имидазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный изоксазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный оксазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиридилил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиридазинил.

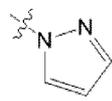
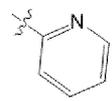
[082] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его

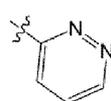
фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  выбран из 

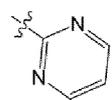
,  и . В некоторых вариантах осуществления соединения

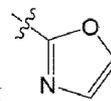
Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  выбран из 

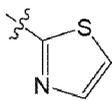
,  и , где каждый необязательно замещен 1, 2 или 3  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой

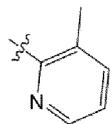
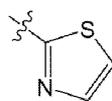
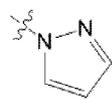
. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой .

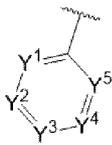
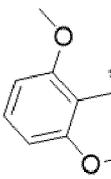
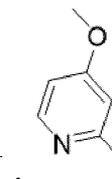
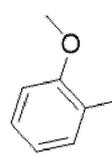
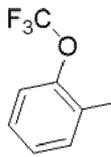
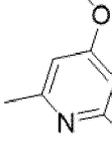
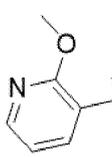
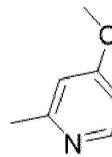
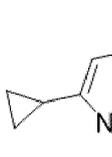
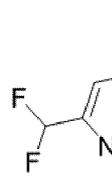
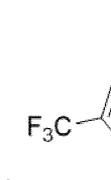
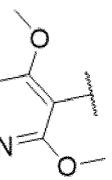
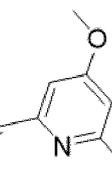
В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой .

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет

собой . В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой  или .

[083] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  выбран из , , , , , , , , , , , ,  и .

[084] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил, где C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена. водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>F. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой -CHF<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>.

[085] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>11</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>11</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>11</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил.

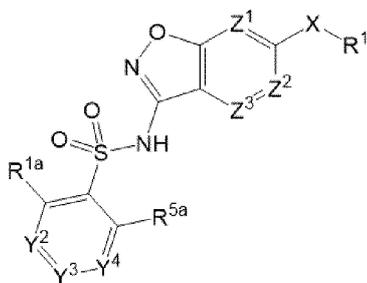
[086] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{12}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{12}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

[087] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[088] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил, -CH<sub>2</sub>- $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>- $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил, -CH<sub>2</sub>- $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил, -CH<sub>2</sub>- $C_{1-9}$ гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>13</sup> или -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>). В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил, -OR<sup>10</sup> или -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>). В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил, -OR<sup>10</sup> или -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>). В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или -OR<sup>10</sup>.

[089] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{3-10}$ циклоалкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой -OR<sup>10</sup>.

[090] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (Ia);

где:

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

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

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

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$  или N;

$Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$  или N; где по меньшей мере один из  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой N;

X выбран из  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-O-$  и  $-N(R^7)-$ ;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарила необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

$R^7$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил

необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил обязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил обязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила; и

каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо выбран из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил обязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[091] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1a</sup> и R<sup>5a</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1a</sup> и R<sup>5a</sup> независимо выбраны из водорода и -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1a</sup> и R<sup>5a</sup> представляют собой -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления



сольвата,  $Z^1$  представляет собой N;  $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и  $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  $Z^2$  представляет собой N; и  $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и  $Z^3$  представляет собой N.

[0098] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Z^1$  представляет собой N.

[0099] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Z^2$  представляет собой N.

[0100] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Z^3$  представляет собой N.

[0101] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Y^1$  представляет собой  $CR^{1a}$ ;  $Y^2$  представляет собой  $CR^{2a}$ ;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{3a}$ ;  $Y^4$  представляет собой  $CR^{4a}$ ;  $Y^5$  представляет собой  $CR^{5a}$ ;  $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и  $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Y^1$  представляет собой  $CR^{1a}$ ;  $Y^2$  представляет собой N;  $Y^3$  представляет собой  $CR^{3a}$ ;  $Y^4$  представляет собой  $CR^{4a}$ ;  $Y^5$  представляет собой  $CR^{5a}$ ;  $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и  $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, среди  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$ , только  $Y^2$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, только один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления, если  $Y^2$  представляет собой N, то  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  представляют собой  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления, если  $Y^2$  представляет собой N, то  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  независимо выбраны из  $-O-C_{1-6}$ алкила и  $-O-C_{1-6}$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления, если  $Y^2$  представляет собой N, то  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  представляют собой  $-OCH_3$ .

[0102] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой

соли или сольвата,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  представляют собой водород,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OR^{10}$  и  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  представляют собой водород,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OR^{10}$ ,  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами.

[0103] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{1a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой  $-OCF_3$ .

[0104] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{2a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

[0105] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{3a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  или  $-SF_5$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил или  $C_{3-6}$ циклоалкил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил или  $C_{2-6}$ алкинил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.



собой  $C_{1-6}$ -алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-3}$ -алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой -OCH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой -OCH<sub>2</sub>F. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой -OCF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой -OCHF<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

[0111] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)- и R<sup>6</sup> и R<sup>6a</sup> независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ -алкила и -ОН. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)- и R<sup>6</sup> и R<sup>6a</sup> представляют собой водород.

[0112] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -O-.

[0113] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -N(R<sup>7</sup>)-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -N(R<sup>7</sup>)- и R<sup>7</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -N(R<sup>7</sup>)- и R<sup>7</sup> представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил.

[0114] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-9}$ -гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>. В некоторых вариантах

осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $C_{1-6}$ алкоксила. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из оксо,  $-CN$ , amino, OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкоксила и  $C_3$ -циклоалкила.

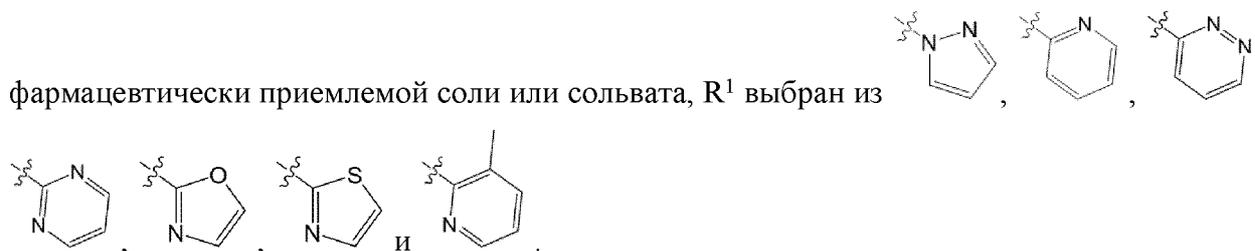
[0115] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$  и каждый  $R^{15a}$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной группой, выбранной из  $R^{15a}$  и  $R^{15a}$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ .

[0116] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил и пиридинил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила и пиридинила, где пиразолил,

имидазолил, изоксазолил, оксазолил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$  и каждый  $R^{15a}$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил и пиридинил замещены одной группой, выбранной из  $R^{15a}$  и  $R^{15a}$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ .

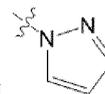
[0117] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил не замещены. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил и пиридинил не замещены. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный имидазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный изоксазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный оксазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиридинил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиридазинил.

[0118] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  выбран из



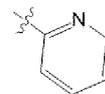
[0119] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой



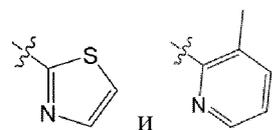
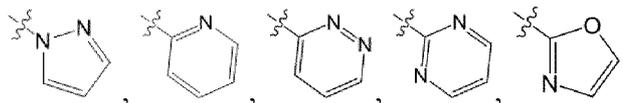
[0120] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически

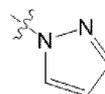
приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> выбран из



и

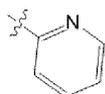
, где каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sup>15a</sup>. В некоторых

вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой



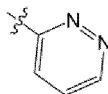
. В некоторых вариантах

осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой



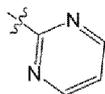
. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup>

представляет собой

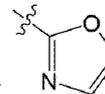


. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет

собой

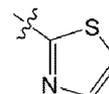


. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой



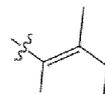
. В

некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой



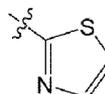
. В некоторых

вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой

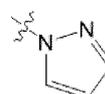


. В некоторых вариантах

осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой



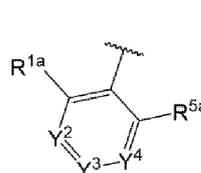
или



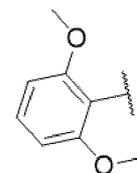
.

[0121] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его

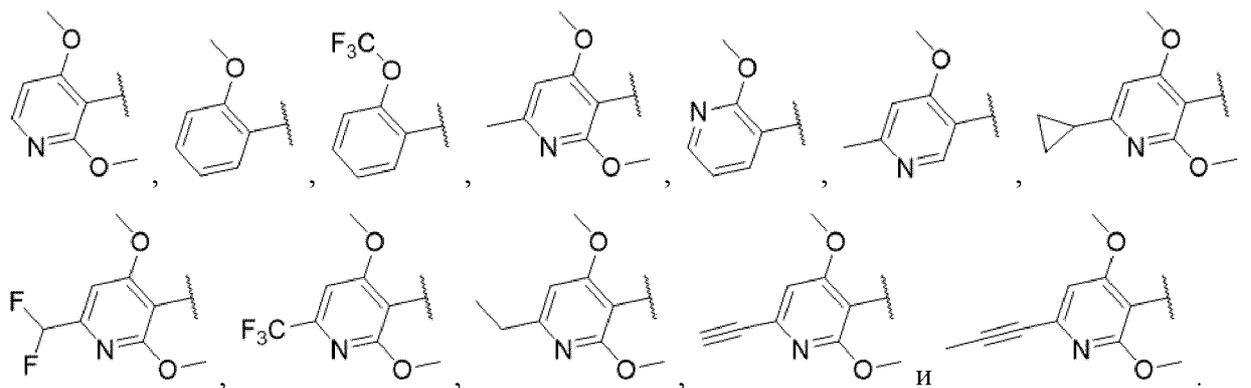
фармацевтически приемлемой соли или сольвата,



выбран из



,



[0122] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил, где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CHF_2$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CF_3$ .

[0123] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{11}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

[0124] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{12}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{12}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

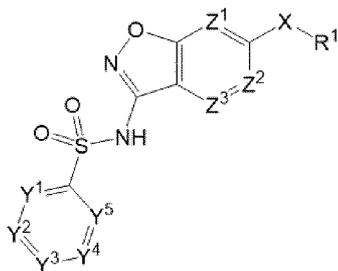
[0125] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[0126] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_6-$

$_{10}$ арил,  $-\text{CH}_2\text{-C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил,  $-\text{CH}_2\text{-C}_{1-9}$ гетероарил,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $-\text{OR}^{10}$  или  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $-\text{OR}^{10}$  или  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или  $-\text{OR}^{10}$ .

[0127] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой  $-\text{OR}^{10}$ .

[0128] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I');

где:

$\text{Y}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{1a}$  или N;

$\text{Y}^2$  представляет собой  $\text{CR}^{2a}$  или N;

$\text{Y}^3$  представляет собой  $\text{CR}^{3a}$  или N;

$\text{Y}^4$  представляет собой  $\text{CR}^{4a}$  или N;

$\text{Y}^5$  представляет собой  $\text{CR}^{5a}$  или N;

$\text{Z}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{1b}$  или N;

$\text{Z}^2$  представляет собой  $\text{CR}^{2b}$  или N;

$Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$  или N;

X представляет собой -O- или -S-; или

X выбран из  $-C(R^6)(R^{6a})-$  и  $-N(R^7)-$ , где по меньшей мере один из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой N;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{1b}, R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}, -SR^{10}, -SF_5, -N(R^{10})(R^{11}), -C(O)OR^{10}, -OC(O)N(R^{10})(R^{11}), -N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11}), -N(R^{12})C(O)OR^{13}, -N(R^{12})S(O)_2R^{13}, -C(O)R^{13}, -S(O)R^{13}, -OC(O)R^{13}, -C(O)N(R^{10})(R^{11}), -C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11}), -N(R^{12})C(O)R^{13}, -S(O)_2R^{13}, -S(O)_2N(R^{10})(R^{11}), -S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11}), -CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11}), -CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}, -CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}, -SR^{10}, -N(R^{10})(R^{11}), -C(O)OR^{10}, -OC(O)N(R^{10})(R^{11}), -N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11}), -N(R^{12})C(O)OR^{13}, -N(R^{12})S(O)_2R^{13}, -C(O)R^{13}, -S(O)R^{13}, -OC(O)R^{13}, -C(O)N(R^{10})(R^{11}), -C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11}), -N(R^{12})C(O)R^{13}, -S(O)_2R^{13}, -S(O)_2N(R^{10})(R^{11}), -S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11}), -CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11}), -CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}, -CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галоген, -CN, гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

$R^7$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

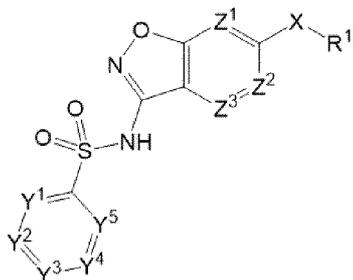
каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$

6циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила; и

каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> каждый независимо выбран из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0129] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -O- или -S-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)-, где по меньшей мере один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -N(R<sup>7</sup>)-, где по меньшей мере один из Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup>, Y<sup>5</sup>, Z<sup>1</sup>, Z<sup>2</sup> и Z<sup>3</sup> представляет собой N.

[0130] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I<sup>1</sup>);

где:

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

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

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

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

Y<sup>5</sup> представляет собой CR<sup>5a</sup> или N;

Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup> или N;

Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2b</sup> или N;

Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3b</sup> или N;

X представляет собой -O- ;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>;

R<sup>1a</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила; и

каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо выбран из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -

$\text{OC(O)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{N(R}^{12}\text{)C(O)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{N(R}^{12}\text{)C(O)OR}^{13}$ ,  $-\text{N(R}^{12}\text{)S(O)}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C(O)R}^{13}$ ,  $-\text{S(O)R}^{13}$ ,  $-\text{OC(O)R}^{13}$ ,  $-\text{C(O)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{C(O)C(O)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{N(R}^{12}\text{)C(O)R}^{13}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ -,  $\text{S(=O)(=NH)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C(O)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N(R}^{12}\text{)C(O)R}^{13}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$  и  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{6-10}$ арил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{1-9}$ гетероарил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкокси,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{SR}^{10}$ ,  $-\text{N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{10}$ ,  $-\text{OC(O)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{N(R}^{12}\text{)C(O)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{N(R}^{12}\text{)C(O)OR}^{13}$ ,  $-\text{N(R}^{12}\text{)S(O)}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{C(O)R}^{13}$ ,  $-\text{S(O)R}^{13}$ ,  $-\text{OC(O)R}^{13}$ ,  $-\text{C(O)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{C(O)C(O)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{N(R}^{12}\text{)C(O)R}^{13}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ -,  $\text{S(=O)(=NH)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C(O)N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N(R}^{12}\text{)C(O)R}^{13}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$  и  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{N(R}^{10}\text{)(R}^{11}\text{)}$ .

[0131] В некоторых вариантах осуществления, соединение Формулы (I') имеет структуру Формулы (Ia).

[0132] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-\text{C(R}^6\text{)(R}^{6a}\text{)}$ -. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-\text{N(R}^7\text{)}$ -.

[0133] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{Y}^1$  представляет собой  $\text{CR}^{1a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{Y}^1$  представляет собой N.

[0134] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{Y}^2$  представляет собой  $\text{CR}^{2a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{Y}^2$  представляет собой N.

[0135] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{Y}^3$  представляет собой  $\text{CR}^{3a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{Y}^3$  представляет собой N.

[0136] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{Y}^4$  представляет собой  $\text{CR}^{4a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{Y}^4$  представляет собой N.

[0137] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{Y}^5$  представляет собой  $\text{CR}^{5a}$ . В некоторых





вариантах осуществления, если  $Y^2$  представляет собой N, то  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  независимо выбраны из  $-O-C_{1-6}$ алкила и  $-O-C_{1-6}$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления, если  $Y^2$  представляет собой N, то  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  представляют собой  $-OCH_3$ .

[0147] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  представляют собой водород,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OR^{10}$  и  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{1b}$  и  $R^{2b}$  представляют собой водород,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OR^{10}$ ,  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, замещенный одним, двумя или тремя галогенами.

[0148] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{1a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{1a}$  представляет собой  $-OCF_3$ .

[0149] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{2a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{2a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

[0150] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{3a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  или  $-SF_5$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3a}$  представляет

собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил необязательно замещены. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>3a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил или C<sub>2-6</sub>алкинил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>3a</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>3a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>3a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>3a</sup> представляет собой C<sub>2-6</sub>алкенил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>3a</sup> представляет собой C<sub>2-6</sub>алкинил.

[0151] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>4a</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>4a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>4a</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>4a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>4a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

[0152] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>5a</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>5a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>5a</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>5a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>5a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкоксил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>5a</sup> представляет собой C<sub>1-3</sub>алкоксил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>5a</sup> представляет собой -OCH<sub>3</sub>.

[0153] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1b</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил, где C<sub>1-6</sub>алкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1b</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1b</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1b</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1b</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

[0154] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>2b</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил, где C<sub>1-6</sub>алкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>2b</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>2b</sup> представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1b</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В

некоторых вариантах осуществления,  $R^{1b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[0155] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{3b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OCH_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OCH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OCF_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OCHF_2$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{3b}$  представляет собой  $-OCH_2CF_3$ .

[0156] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$  и  $R^6$  и  $R^{6a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$  и  $R^6$  и  $R^{6a}$  представляют собой водород.

[0157] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-O-$ .

[0158] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-N(R^7)-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-N(R^7)-$  и  $R^7$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-N(R^7)-$  и  $R^7$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

[0159] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-9}$ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически

приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $C_{1-6}$ алкоксила. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из оксо, -CN, amino, OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкоксил и  $C_{3-6}$ циклоалкила.

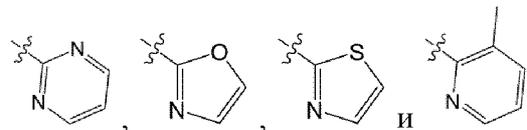
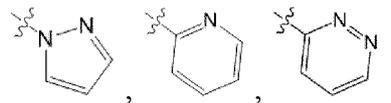
[0160] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$  и каждый  $R^{15a}$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной группой, выбранной из  $R^{15a}$  и  $R^{15a}$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ .

[0161] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил и пиридинил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах



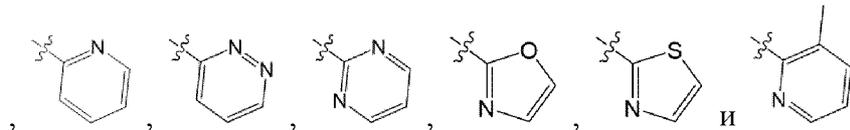
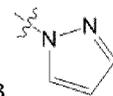
[0163] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), или его

фармацевтически приемлемая соль или сольват, R<sup>1</sup> выбран из

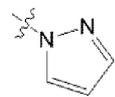


и

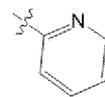
Формулы (I'), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, R<sup>1</sup> выбран из



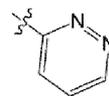
, где каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sup>15a</sup>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой

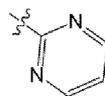


в некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой



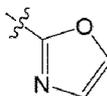
. В некоторых

вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой



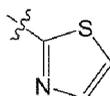
. В некоторых вариантах

осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой



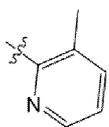
. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup>

представляет собой

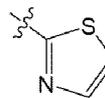


. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет

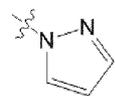
собой



. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой

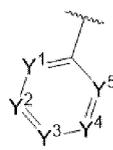


или

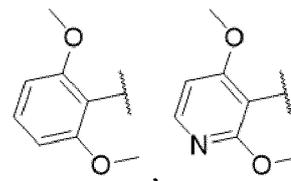


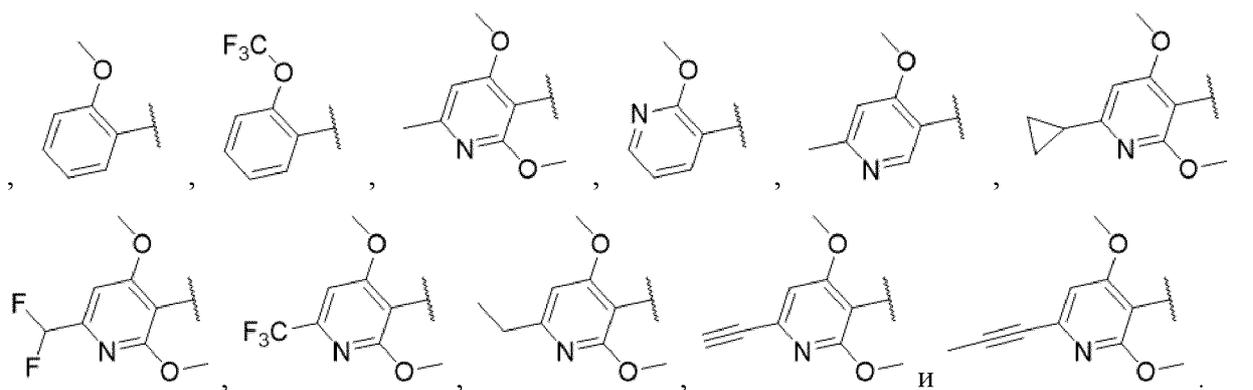
[0164] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата,



выбран из





[0165] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил, где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CHF_2$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CF_3$ .

[0166] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{11}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{11}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

[0167] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{12}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{12}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{12}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

[0168] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[0169] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I') или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_6-$

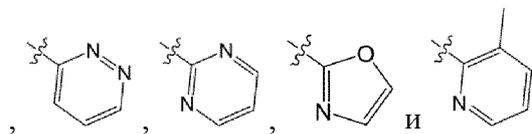
$_{10}$ арил,  $-\text{CH}_2\text{-C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил,  $-\text{CH}_2\text{-C}_{1-9}$ гетероарил,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $-\text{OR}^{10}$  или  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $-\text{OR}^{10}$  или  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или  $-\text{OR}^{10}$ .

[0170] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или  $-\text{OR}^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I'), каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой  $-\text{OR}^{10}$ .

[0171] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $Z^1$  представляет собой  $\text{CR}^{1b}$ ,  $Z^2$  представляет собой  $\text{CR}^{2b}$ ,  $Z^3$  представляет собой  $\text{CR}^{3b}$ , каждый  $\text{R}^{1a}$  и каждый  $\text{R}^{5a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила и  $-\text{OR}^{10}$  и каждый  $\text{R}^{2a}$ , каждый  $\text{R}^{3a}$ , каждый  $\text{R}^{4a}$ , каждый  $\text{R}^{1b}$ , каждый  $\text{R}^{2b}$  и каждый  $\text{R}^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила и  $-\text{OR}^{10}$ , где  $\text{R}^{10}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил или  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{R}^1$  представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $\text{R}^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I') или (Ia), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,  $\text{R}^1$  представляет собой пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил,

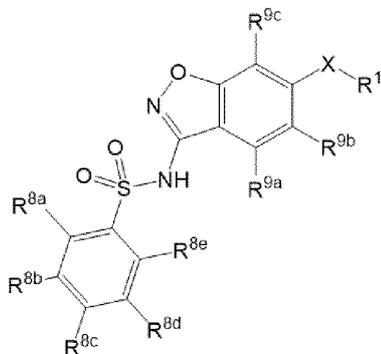
где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I') или (Ia) или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  выбран из



. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (I), (I') или (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[0172] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (II);

где:

X выбран из  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-O-$  и  $-N(R^7)-$ ;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

$R^7$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ ,

гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup>, R<sup>8e</sup>, R<sup>9b</sup> и R<sup>9c</sup> каждый независимо выбран из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>;

R<sup>9a</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>14</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15c</sup> и где C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15d</sup>; или R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> объединены с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероарила, где C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил и C<sub>2-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15e</sup>;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

R<sup>14</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или

тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила; и

каждый R<sup>15a</sup>, каждый R<sup>15b</sup>, каждый R<sup>15c</sup>, каждый R<sup>15d</sup> и каждый R<sup>15e</sup> независимо выбран из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0173] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>8a</sup> и R<sup>8e</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>8a</sup> и R<sup>8e</sup> независимо выбраны из водорода и -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>8a</sup> и R<sup>8e</sup> представляют собой -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>8a</sup> и R<sup>8e</sup> представляют собой -OR<sup>10</sup> и R<sup>10</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>8a</sup> и R<sup>8e</sup> представляют собой -OR<sup>10</sup> и R<sup>10</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

[0174] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>8a</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>8a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>1-6</sub>алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>8a</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>8a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>8a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>8a</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкоксил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>8a</sup> представляет собой -OCF<sub>3</sub>.

[0175] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8e}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8e}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8e}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8e}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8e}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8e}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8e}$  представляет собой  $-OCH_3$ .

[0176] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  и  $R^{9c}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  и  $R^{9c}$  независимо выбраны из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  и  $R^{9c}$  представляют собой водород.

[0177] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8b}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8b}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

[0178] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8c}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  или  $-SF_5$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил или  $C_{3-6}$ циклоалкил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил или  $C_{2-6}$ алкинил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкинил.



$R^{14}$  представляет собой  $-CHF_2$ .

[0184] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15c}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15c}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил, замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15c}$  и каждый  $R^{15c}$  представляет собой галоген.

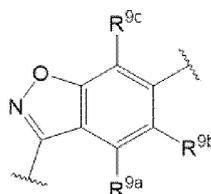
[0185] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{14}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-O-C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  представляет собой  $-O-C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  представляет собой  $-O-C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  представляет собой  $-OCH_2F$ .

[0186] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероарила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15e}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15e}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил, где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-CHF_2$ . В

некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$  представляет собой  $-\text{CF}_3$ .

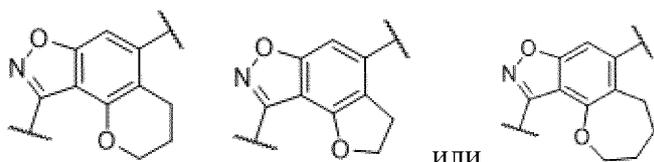
[0187] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием 5-7-членного кольца. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием 6-членного кольца. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием гетероциклоалкила. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием кольца, содержащего 1 или 2 атома кислорода и 0-2 атома азота. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием кольца, содержащего 1 атома кислорода.

[0188] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его



фармацевтически приемлемой соли или сольвата,

представляет собой



В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,



представляет собой

[0189] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{11}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил и  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{11}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{11}$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил.

[0190] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{12}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил и  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{12}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{12}$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил.

[0191] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{13}$  представляет собой  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{13}$  представляет

собой  $C_{1-6}$ алкил.

[0192] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{14}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{14}$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{14}$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{14}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{14}$  представляет собой  $-CH_2F$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{14}$  представляет собой  $-CH_2CF_3$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{14}$  представляет собой  $-CF_3$ .

[0193] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)R^{13}$  или  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-OR^{10}$  или  $-N(R^{10})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-OR^{10}$  или  $-N(R^{10})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ .

[0194] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $-OR^{10}$ .

[0195] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $X$  представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $X$  представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$  и  $R^6$  и  $R^{6a}$  независимо

выбраны из водорода, галоген,  $C_{1-6}$ алкил и  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$  и  $R^6$  и  $R^{6a}$  представляют собой водород.

[0196] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-O-$ .

[0197] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-N(R^7)-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-N(R^7)-$  и  $R^7$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, X представляет собой  $-N(R^7)-$  и  $R^7$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

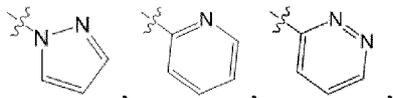
[0198] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-9}$ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $C_{1-6}$ алкоксила. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из оксо,  $-CN$ , amino,  $OH$ , галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкоксила и  $C_{3-6}$ циклоалкила.

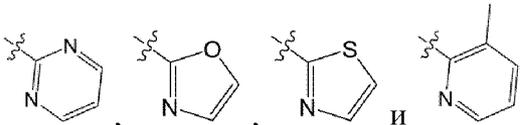
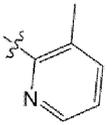
[0199] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила,

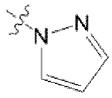


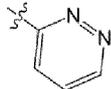
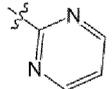
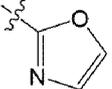
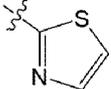
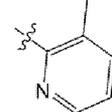
соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил не замещены. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный имидазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный изоксазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный оксазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиридинил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой незамещенный пиридазинил.

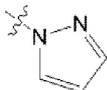
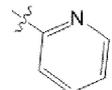
[0202] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (II), или его

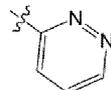
фармацевтически приемлемая соль или сольват,  $R^1$  выбран из ,

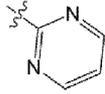
, и . В некоторых вариантах осуществления соединения

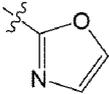
Формулы (II), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,  $R^1$  выбран из 

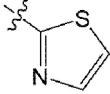
, , , , ,  и , где каждый необязательно замещен 1, 2 или 3  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой

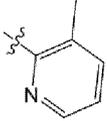
. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой .

В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой . В некоторых

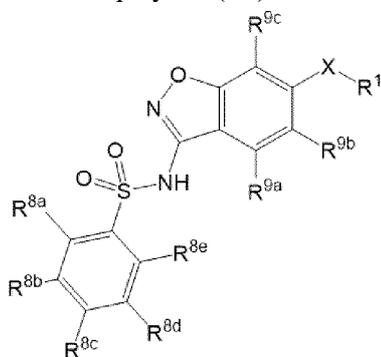
вариантах осуществления,  $R^1$  представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления,  $R^1$  представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$

представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  представляет

собой  .

[0203] В некоторых вариантах осуществления в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (III);

где:

X выбран из -O- и -N(R<sup>7</sup>)-;

$R^1$  представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>;

$R^7$  выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

$R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$ ,  $R^{8e}$ ,  $R^{9b}$  и  $R^{9c}$  каждый независимо выбран из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены

одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

$R^{9a}$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила и  $-OR^{14}$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

$R^{14}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила; и

каждый  $R^{15a}$  и каждый  $R^{15b}$  независимо выбран из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ .

[0204] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8a}$  и  $R^{8e}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8a}$  и  $R^{8e}$  независимо выбраны из водорода и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8a}$  и  $R^{8e}$  представляют собой  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления



фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8c}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  или  $-SF_5$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил или  $C_{3-6}$ циклоалкил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил или  $C_{2-6}$ алкинил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкенил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8c}$  представляет собой  $C_{2-6}$ алкинил.

[0210] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{8d}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8d}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8d}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8d}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{8d}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил, где алкоксил необязательно замещен 1, 2 или 3 галогенами.

[0211] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9c}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил, где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9c}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9c}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9c}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9c}$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[0212] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9b}$  выбран из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9b}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9b}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9b}$  представляет собой  $-CH_3$ .

[0213] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил, где  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9b}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9b}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[0214] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $-OR^{14}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $-OR^{14}$  и  $R^{14}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $-OR^{14}$  и  $R^{14}$  представляет собой  $-CH_3$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $-OR^{14}$  и  $R^{14}$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  представляет собой  $-OCH_2F$ .

[0215] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $-OR^{14}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ циклоалкил или  $C_{1-6}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкоксил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{1-3}$ алкоксил.

[0216] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $X$  представляет собой  $-O-$ .

[0217] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $X$  представляет собой  $-N(R^7)-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $X$  представляет собой  $-N(R^7)-$  и  $R^7$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $X$  представляет собой  $-N(R^7)-$  и  $R^7$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

[0218] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $C_{3-6}$ циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^{10}$

представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил, где C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>F. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой -CHF<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>10</sup> представляет собой -CF<sub>3</sub>.

[0219] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>11</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>11</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>11</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил.

[0220] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>12</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>12</sup> представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>12</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил.

[0221] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

[0222] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>14</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>3-6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>14</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>14</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>14</sup> представляет собой -CH<sub>3</sub>.

[0223] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>13</sup> или -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>). В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -OR<sup>10</sup> или -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>). В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо

представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, -OR<sup>10</sup> или -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>). В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо представляют собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил или -OR<sup>10</sup>.

[0224] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо представляют собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо представляют собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо представляют собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо представляют собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо представляют собой C<sub>1-6</sub>алкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо представляют собой C<sub>3-10</sub>циклоалкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо представляют собой -OR<sup>10</sup>.

[0225] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-9</sub>гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и C<sub>1-6</sub>алкоксила. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из оксо, -CN, amino, OH, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкоксила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила.

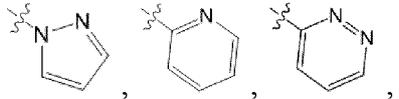
[0226] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил,

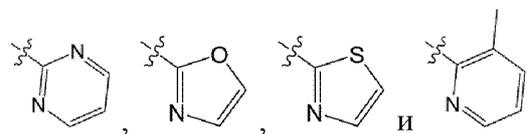


и -OR<sup>10</sup>.

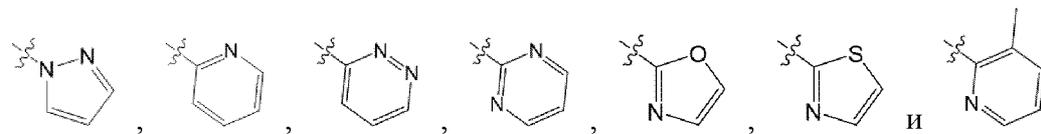
[0228] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>-гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил не замещены. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>-гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил и пиридинил не замещены. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный пиразолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный имидазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный изоксазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный оксазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный пиридинил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный тиазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный пиримидинил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой незамещенный пиридазинил.

[0229] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), или его

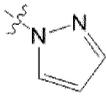
фармацевтически приемлемая соль или сольват, R<sup>1</sup> выбран из ,

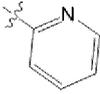
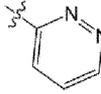
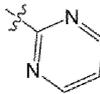
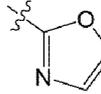
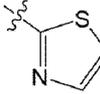
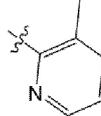


В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (III), или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, R<sup>1</sup> выбран из



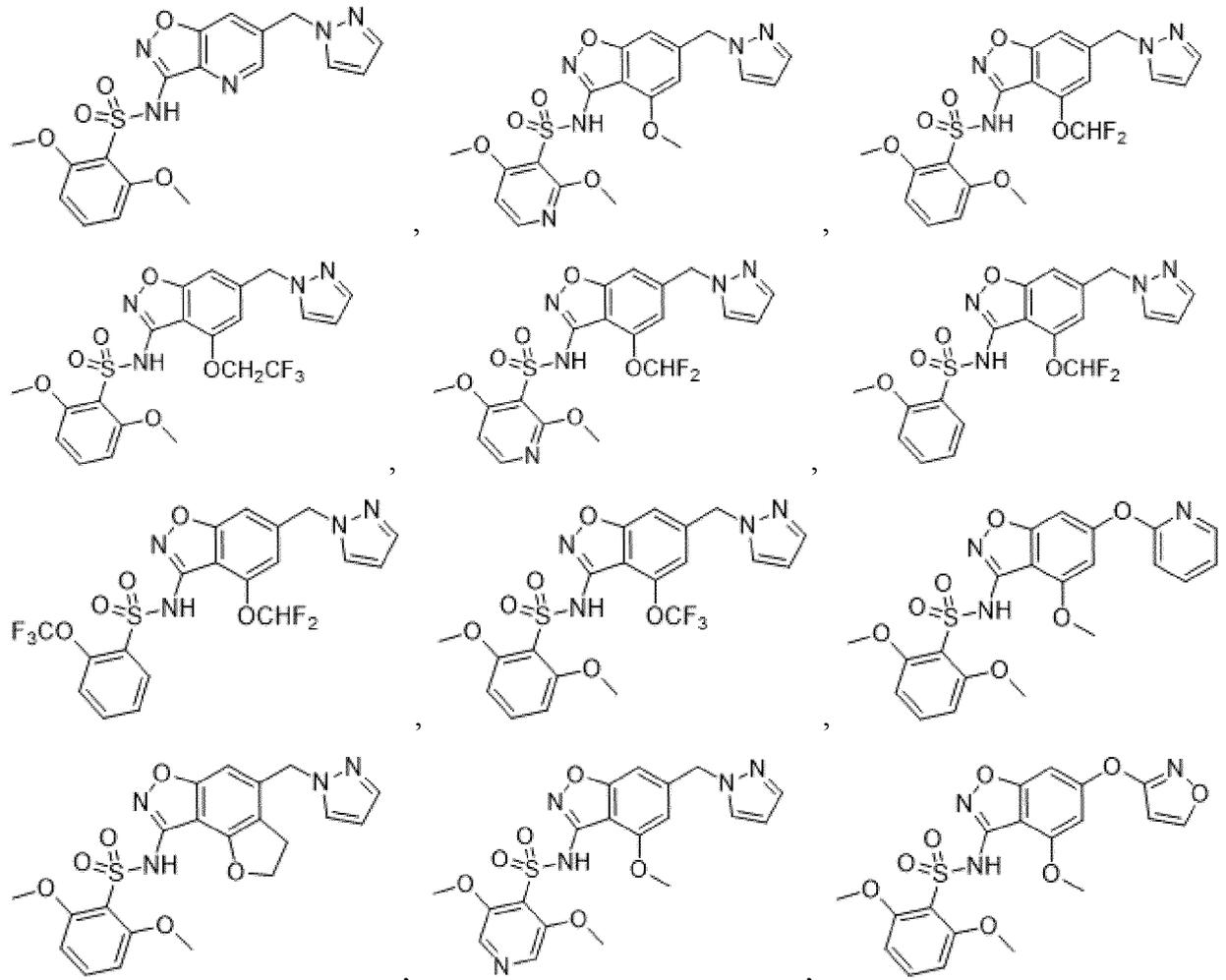
где каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 R<sup>15a</sup>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup>

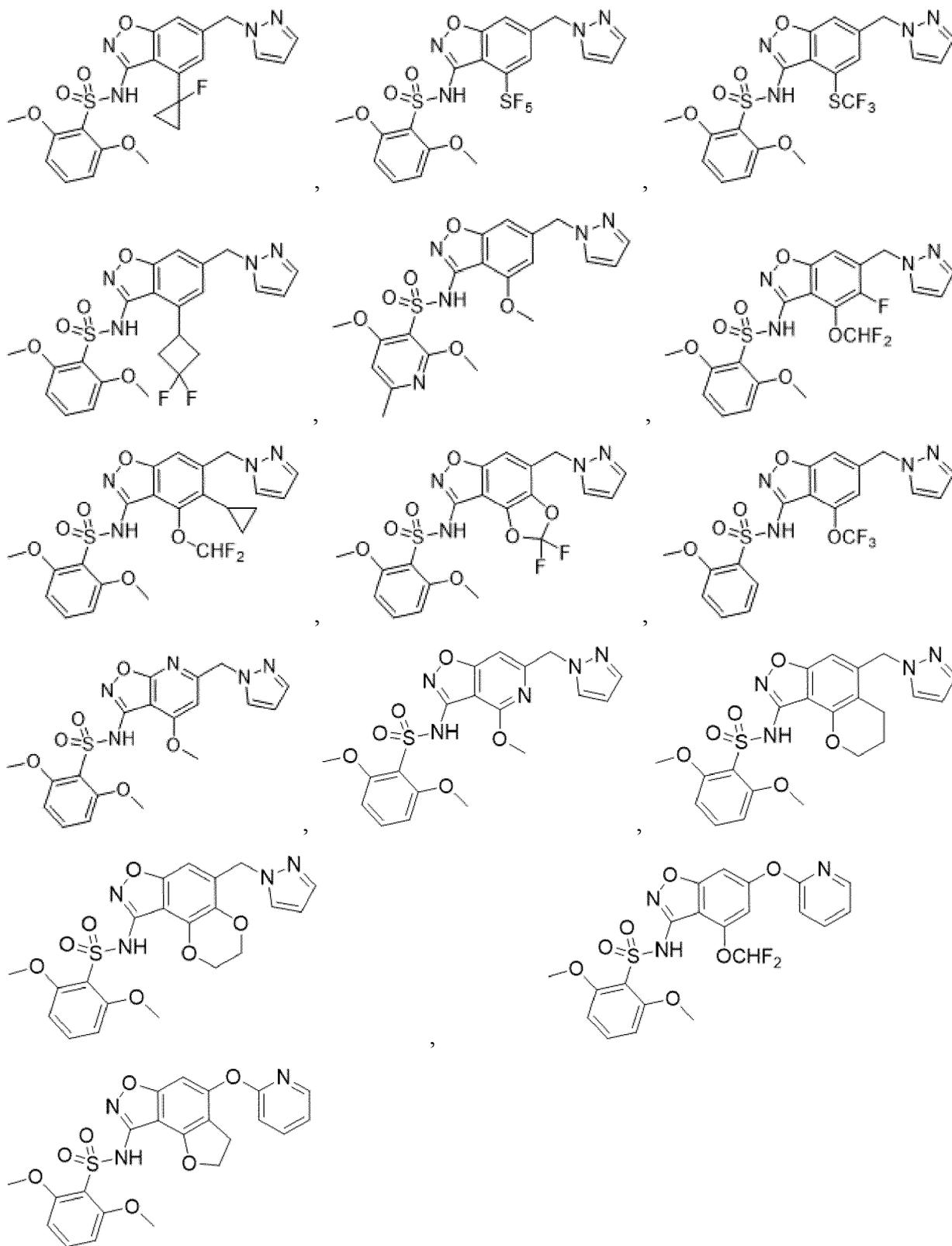
представляет собой . В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет

с собой . В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой . В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой . В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой . В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой . В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> представляет собой .

[0230] В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. Во всем описании, группы и их заместители выбраны специалистом в данной области для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

[0231] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе предложено соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, выбранное из:



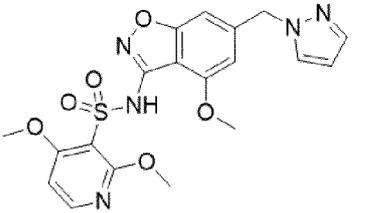
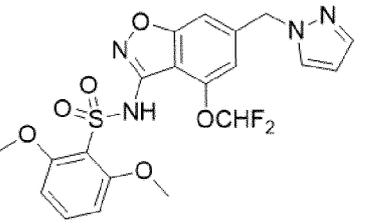
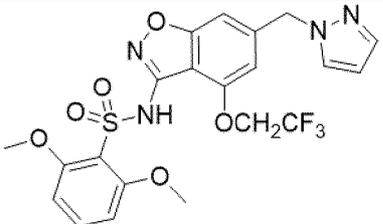
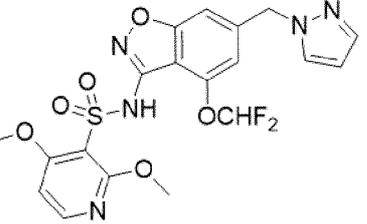
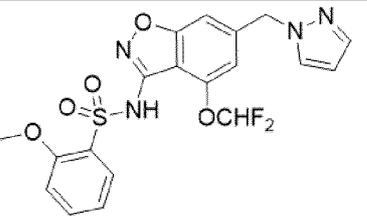
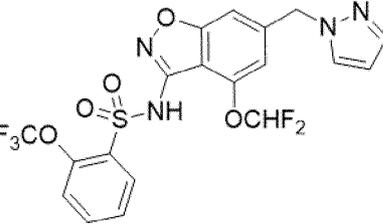


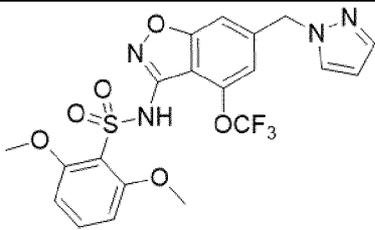
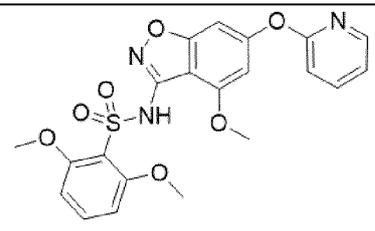
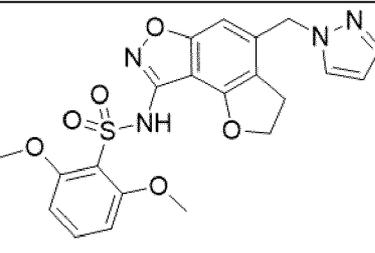
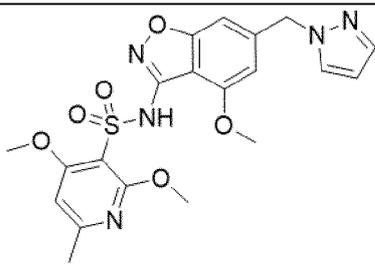
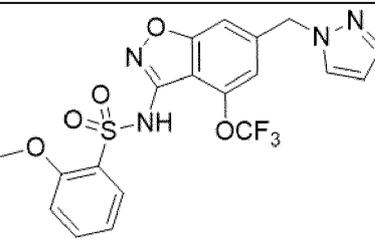
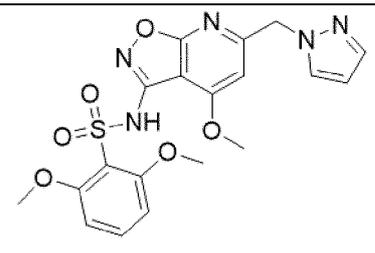
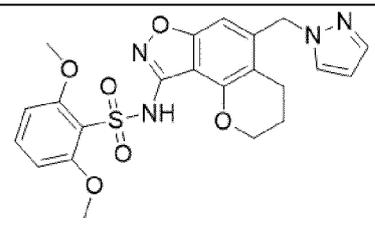
и

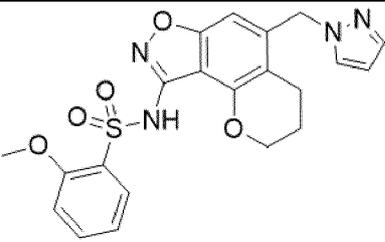
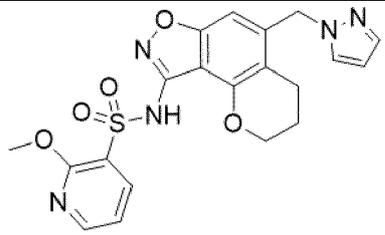
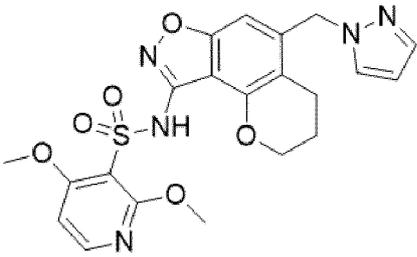
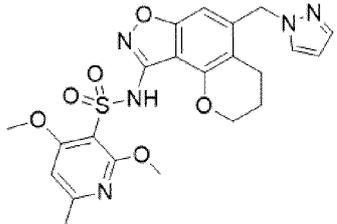
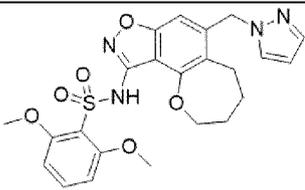
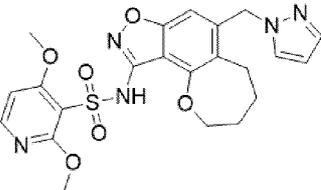
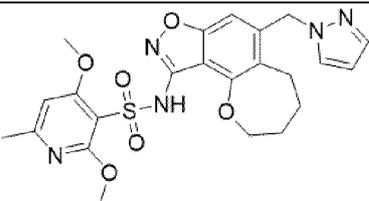
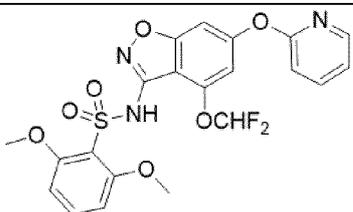
[0232] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение выбрано из соединения Таблицы 1А:

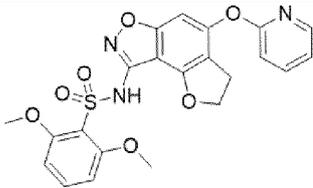
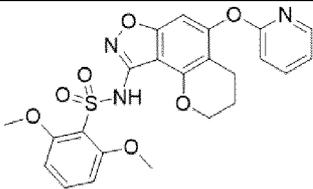
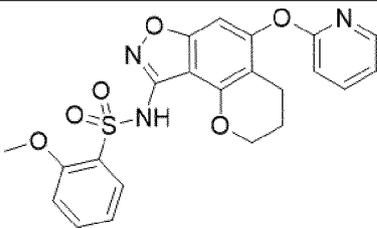
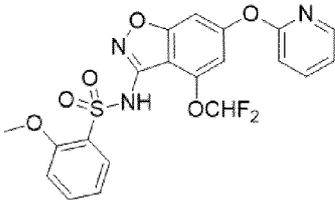
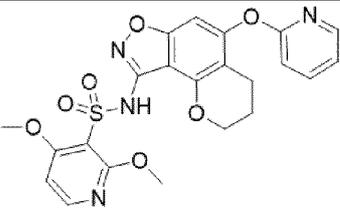
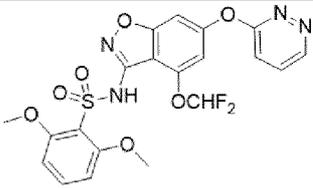
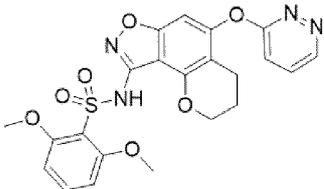
ТАБЛИЦА 1А. Типовые соединения

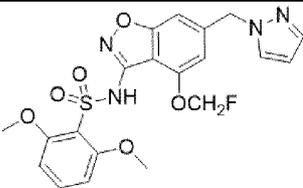
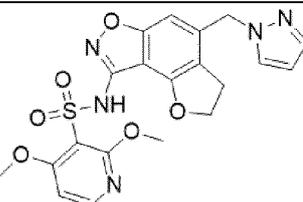
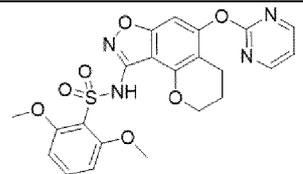
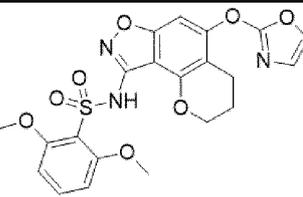
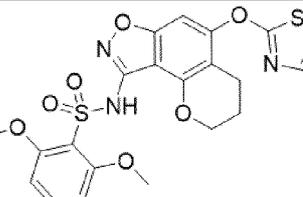
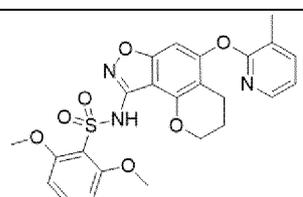
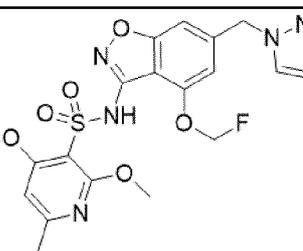
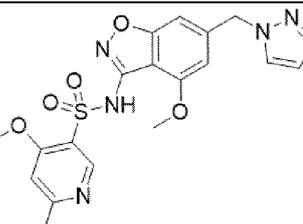
Соединение	Структура
------------	-----------

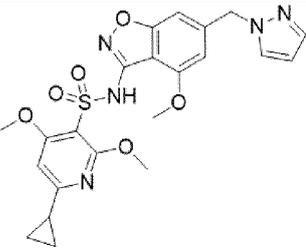
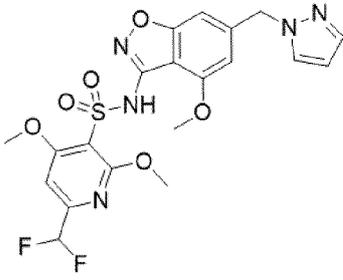
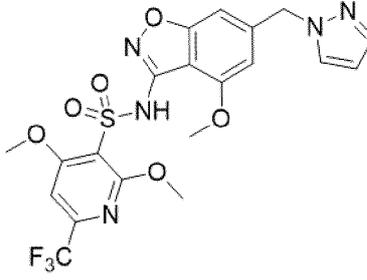
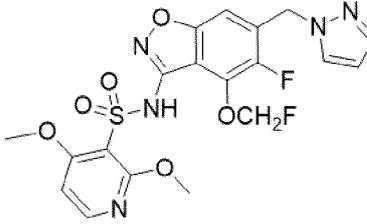
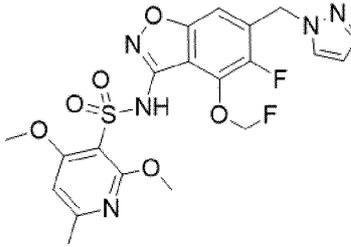
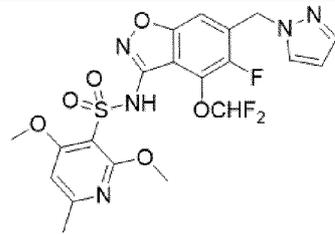
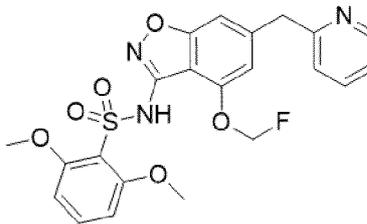
1	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3C=CC=C3O2)C=C(C=C2)CN4C=CC=N4</chem>
2	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3C=CC=C3O2)C=C(C=C2)CN4C=CC=N4</chem>
3	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3C=CC=C3O2)C=C(C=C2)CN4C=CC=N4</chem>
4	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3C=CC=C3O2)C=C(C=C2)CN4C=CC=N4</chem>
5	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3C=CC=C3O2)C=C(C=C2)CN4C=CC=N4</chem>
6	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3C=CC=C3O2)C=C(C=C2)CN4C=CC=N4</chem>
7	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3C=CC=C3O2)C=C(C=C2)CN4C=CC=N4</chem>

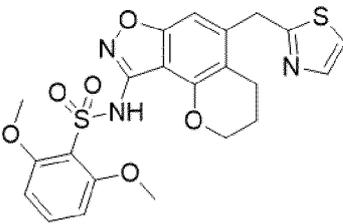
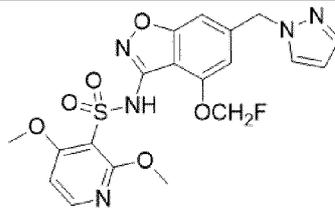
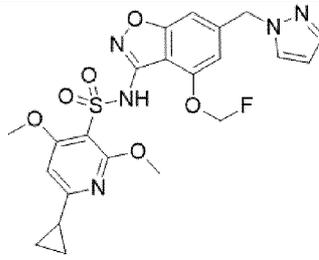
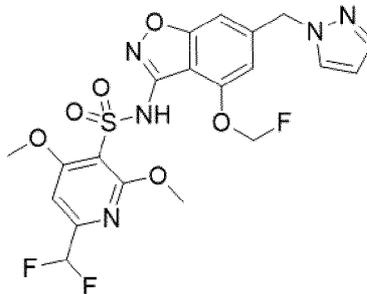
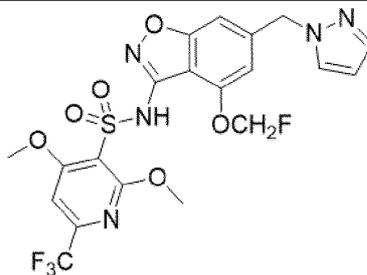
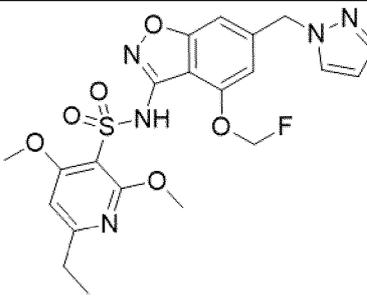
8	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3OC=C3)C=C(C=C2)OC(F)(F)F.CN1C=CN=C1</chem>
9	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3OC=C3)C=C(C=C2)OC.C1=CC=NC=C1</chem>
10	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3OC=C3)C=C(C=C2)OC1COCC2=CC=CC=C2O1.CN1C=CN=C1</chem>
11	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3OC=C3)C=C(C=C2)OC.CN1C=CN=C1</chem>
12	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3OC=C3)C=C(C=C2)OC(F)(F)F.CN1C=CN=C1</chem>
13	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3OC=C3)C=C(C=C2)OC.N1C=NC2=C(N3OC=C3)C=C(C=C2)N13</chem>
14	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)S(=O)(=O)NC2=C(N3OC=C3)C=C(C=C2)OC1COCC2=CC=CC=C2O1.CN1C=CN=C1</chem>

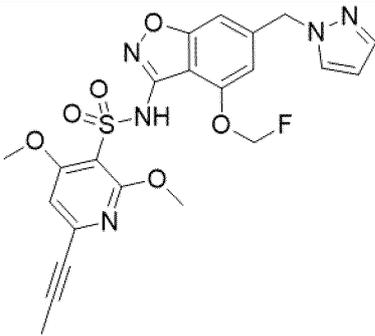
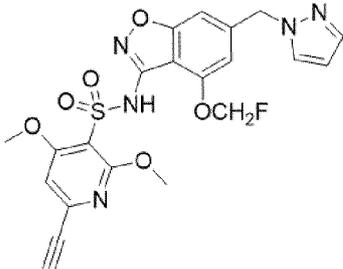
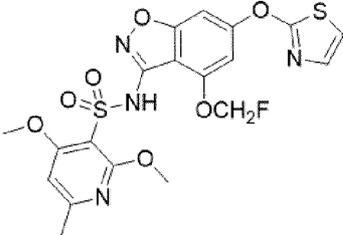
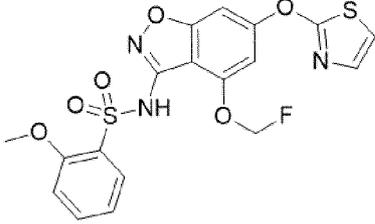
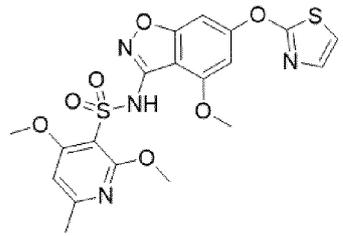
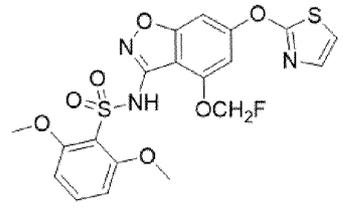
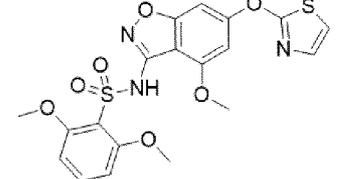
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	

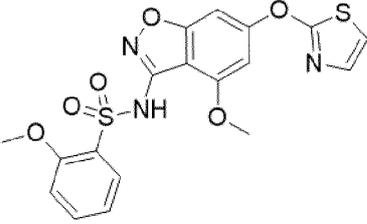
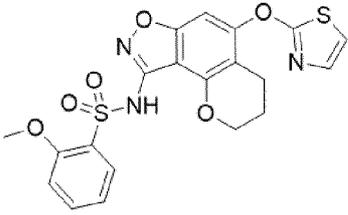
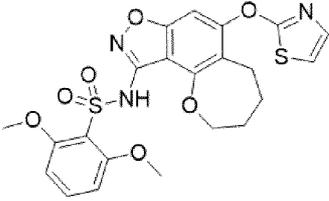
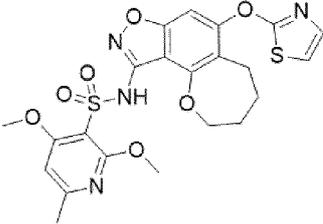
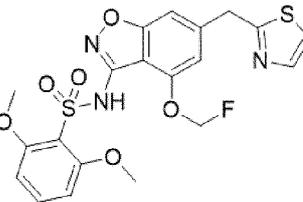
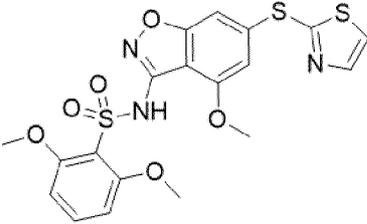
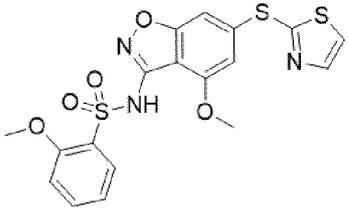
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	

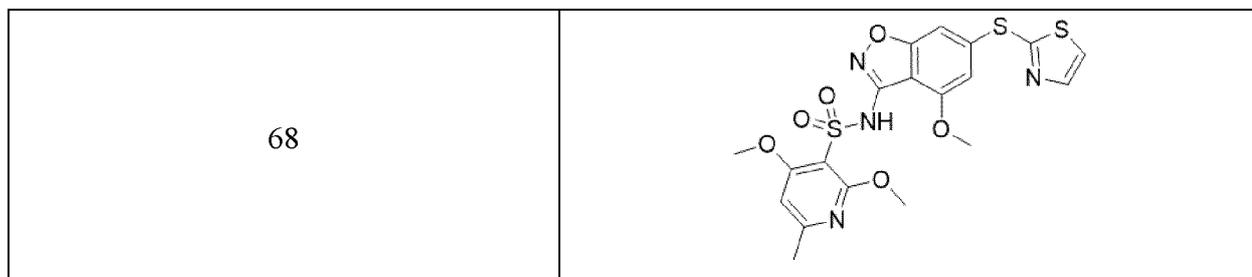
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	

39	
40	
41	
42	
43	
44	
45	

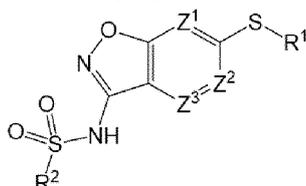
46	
47	
48	
49	
50	
51	
52	

53	
54	
55	
56	
57	
58	
59	

60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	



[0233] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IV),

где:

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$  или N;

$Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$  или N;

$R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

или  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила или  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-$

OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

каждый R<sup>15e</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

или два R<sup>15e</sup> на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием C<sub>2</sub>алкенилена;

или два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

или два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила или C<sub>1-9</sub>гетероарила; каждый необязательно замещен одной,

двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

каждый R<sup>10</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> независимо представляет собой водорода, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил;

каждый R<sup>12</sup> независимо представляет собой водорода, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил; и

каждый R<sup>13</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила.

[0234] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15c</sup>.

[0235] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15c</sup>.

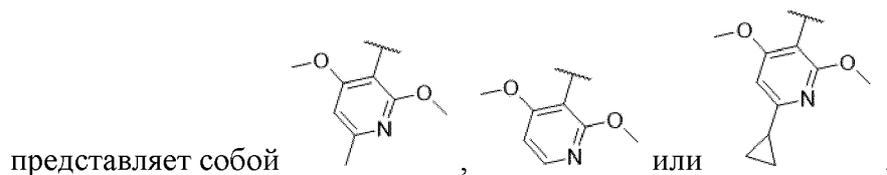
[0236] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15c</sup>.

[0237] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2</sup> представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15c</sup>.

[0238] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2</sup> представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15c</sup>.

[0239] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2</sup> представляет собой фенил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15c</sup>.

[0240] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2</sup>



[0241] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV),

Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup>;

Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2b</sup>; и

Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3b</sup>.

[0242] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV),

Z<sup>1</sup> представляет собой N;

Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2b</sup>; и

Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3b</sup>.

[0243] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV),

Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup>;

Z<sup>2</sup> представляет собой N; и

Z<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3b</sup>.

[0244] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV),

Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup>;

Z<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2b</sup>; и

Z<sup>3</sup> представляет собой N.

[0245] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> независимо представляют собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>13</sup> или -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>.

[0246] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> независимо представляют собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup> или -SF<sub>5</sub>, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил и C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>.

[0247] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> независимо представляют собой водород, галоген, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup> или -SF<sub>5</sub>, где C<sub>3-6</sub>циклоалкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>.

[0248] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> независимо представляют собой водород, галоген, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup> или -SF<sub>5</sub>.

[0249] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> независимо представляют собой водород или -OR<sup>10</sup>.

[0250] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1b</sup>, R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> представляют собой водород.

[0251] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1b</sup> представляет собой водород.

[0252] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила или C<sub>1-9</sub>гетероарила; где C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15e</sup>.

[0253] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; где C<sub>3-6</sub>циклоалкил и C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил необязательно замещены одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15e</sup>.

[0254] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> взяты вместе с образованием C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15e</sup>.

[0255] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> взяты вместе с образованием C<sub>2-6</sub>гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15e</sup>.

[0256] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> взяты вместе с образованием C<sub>6-9</sub>гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15e</sup>.

[0257] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> взяты вместе с образованием 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего один или два гетероатома, выбранных из O и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup> взяты вместе с образованием 6-членного гетероциклоалкила, содержащего один гетероатом, который представляет собой O.

[0258] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый R<sup>15e</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>13</sup> или -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0259] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый R<sup>15e</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

[0260] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый R<sup>15e</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

[0261] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), два R<sup>15e</sup> на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием C<sub>2</sub>алкенилена.

[0262] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами,

необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0263] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

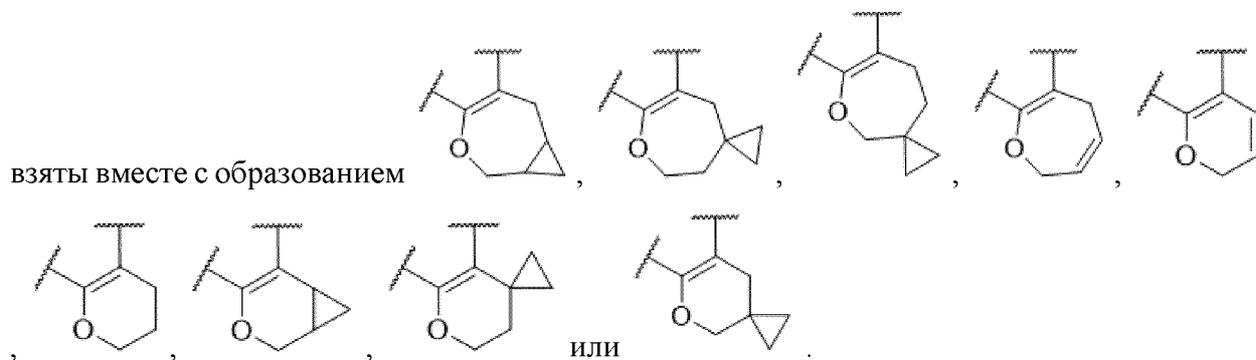
[0264] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила.

[0265] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0266] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0267] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила.

[0268] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>2b</sup> и R<sup>3b</sup>



[0269] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>.

[0270] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>.

[0271] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1</sup> представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>.

[0272] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), R<sup>1</sup> представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или

тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>.

[0273] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-9</sub>гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и C<sub>1-6</sub>алкоксила. В некоторых вариантах осуществления, R<sup>1</sup> необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из оксо, -CN, amino, OH, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкоксила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила.

[0274] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15a</sup> независимо выбран из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила и -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, выбранный из

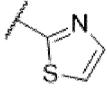
пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной группой, выбранной из  $R^{15a}$  и  $R^{15a}$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ .

[0275] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV),  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила и тиазолила, где пиразолил и тиазолил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0276] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV),  $R^1$  представляет собой тиазолил необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0277] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV),  $R^1$  представляет собой пиразолил необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0278] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV),  $R^1$

представляет собой .

[0279] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)R^{13}$  или  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-OR^{10}$  или  $-N(R^{10})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-OR^{10}$  или  $-N(R^{10})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ .

[0280] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил или -

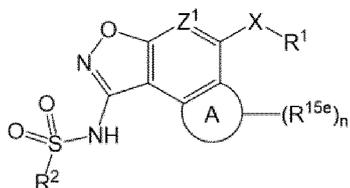


некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15b}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15b}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15b}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15b}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15b}$  независимо представляют собой  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15b}$  независимо представляют собой  $-OR^{10}$ .

[0284] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)R^{13}$  или  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-OR^{10}$  или  $-N(R^{10})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $-OR^{10}$  или  $-N(R^{10})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ .

[0285] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{1-6}$ алкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $C_{3-10}$ циклоалкил или  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV), каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой  $-OR^{10}$ .

[0286] Также в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (V),

где:

$R^2$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или  $N$ ;

$R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

$X$  представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$  или  $-N(R^7)-$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

или  $R^6$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с образованием оксо;

$R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

Кольцо  $A$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил;

каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-$

$S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием  $C_2$ алкенилена;

или два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила или  $C_{1-9}$ гетероарила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,

$C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

n равен 0-6;

каждый  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;

каждый  $R^{12}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил; и

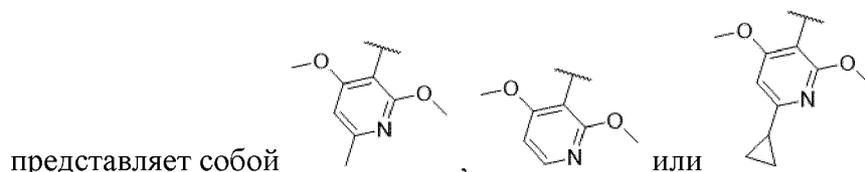
каждый  $R^{13}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила.

[0287] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^2$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

[0288] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

[0289] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^2$  представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

[0290] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^2$



[0291] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), Кольцо А представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил.

[0292] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), Кольцо А представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил.

[0293] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), Кольцо А представляет собой  $C_{2-6}$ гетероциклоалкил.

[0294] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), Кольцо А представляет собой C<sub>6-9</sub>гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), Кольцо А представляет собой 6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), Кольцо А представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий один или два гетероатома, выбранных из О и N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), Кольцо А представляет собой 6-членный гетероциклоалкил, содержащий один гетероатом, который представляет собой О.

[0295] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), каждый R<sup>15e</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -C(O)R<sup>13</sup> или -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0296] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), каждый R<sup>15e</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

[0297] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), каждый R<sup>15e</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

[0298] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), два R<sup>15e</sup> на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием C<sub>2</sub>алкенилена.

[0299] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0300] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0301] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила.

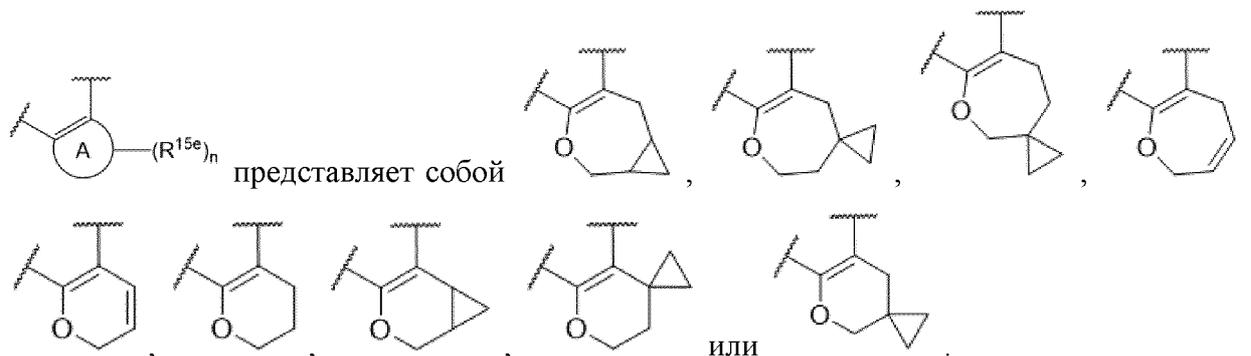
[0302] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0303] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0304] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), два  $R^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила.

[0305] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $n$  равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $n$  равен 2-4. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $n$  равен 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $n$  равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $n$  равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $n$  равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $n$  равен 1-3.

[0306] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),



[0307] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $Z^1$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ .

[0308] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^{1b}$  представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^{1b}$  представляет собой водород.

[0309] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-S-$  или  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$  или  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), X представляет собой  $-O-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), X представляет собой  $-S-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), X представляет собой  $-N(R^7)-$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), X представляет собой  $-S-$ ,  $-O-$  или  $-N(R^7)-$ .

[0310] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^6$  и  $R^{6a}$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^6$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с образованием оксо.

[0311] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах

осуществления соединения Формулы (V),  $R^7$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^7$  представляет собой водород.

[0312] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^1$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0313] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0314] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0315] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^1$  представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0316] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-9}$ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $C_{1-6}$ алкоксила. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из оксо, -CN, amino, OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкоксила и  $C_{3-6}$ циклоалкила.

[0317] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил необязательно замещены

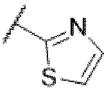
одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$  и каждый  $R^{15a}$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной группой, выбранной из  $R^{15a}$  и  $R^{15a}$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ .

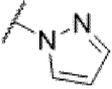
[0318] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила и тиазолила, где пиразолил и тиазолил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0319] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^1$  представляет собой тиазолил необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0320] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^1$  представляет собой пиразолил необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0321] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V),  $R^1$

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы

(V),  $R^1$  представляет собой .

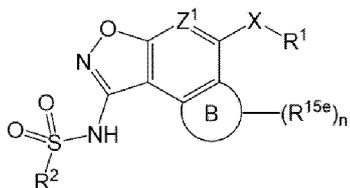
[0322] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)R^{13}$  или  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_3$ .





представляют собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), каждый R<sup>15c</sup> независимо представляют собой галоген, C<sub>1-6</sub>алкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), каждый R<sup>15c</sup> независимо представляют собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), каждый R<sup>15c</sup> независимо представляют собой C<sub>1-6</sub>алкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), каждый R<sup>15c</sup> независимо представляют собой C<sub>3-10</sub>циклоалкил или -OR<sup>10</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V), каждый R<sup>15c</sup> независимо представляют собой -OR<sup>10</sup>.

[0329] Также в настоящем документе раскрыто соединение Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (VI),

где:

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из R<sup>15c</sup>;

Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup> или N;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>;

X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)-, -S-, -O- или -N(R<sup>7</sup>)-;

R<sup>6</sup> и R<sup>6a</sup> независимо представляют собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-</sub>

$_9$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

или  $R^6$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с образованием оксо;

$R^7$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

Кольцо В представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{6-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил;

каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,

$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием  $C_2$ алкенилена;

или два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила или  $C_{1-9}$ гетероарила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

$n$  равен 0-6;

каждый  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;

каждый  $R^{12}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил; и

каждый  $R^{13}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила.

[0330] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^2$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

[0331] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^2$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

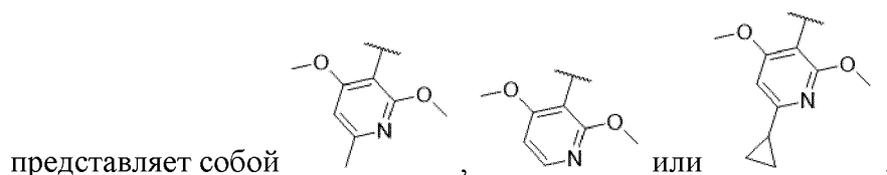
[0332] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^2$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

[0333] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

[0334] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^2$  представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

[0335] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

[0336] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^2$



[0337] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), Кольцо В представляет собой  $C_{6-9}$ гетероциклоалкил.

[0338] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)R^{13}$  или  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ .

[0339] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[0340] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

[0341] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), два  $R^{15e}$  на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием  $C_2$ алкенилена.

[0342] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$  и  $-N(R^{10})(R^{11})$ .

[0343] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно

замещенного одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0344] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила.

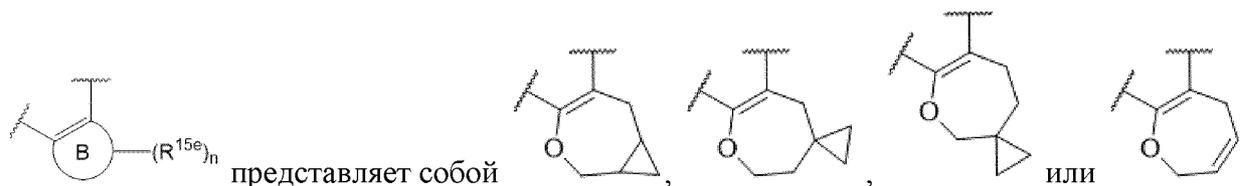
[0345] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0346] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup> и -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

[0347] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила.

[0348] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), n равен 0-4. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), n равен 2-4. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), n равен 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), n равен 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), n равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), n равен 1. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), n равен 1-3.

[0349] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),



[0350] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), Z<sup>1</sup> представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), Z<sup>1</sup> представляет собой CR<sup>1b</sup>.

[0351] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), R<sup>1b</sup> представляет собой водород или галоген. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), R<sup>1b</sup> представляет собой водород.

[0352] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)-, -S- или -O-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)- или -O-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), X представляет собой -O-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), X представляет собой -S-. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), X представляет

собой  $-N(R^7)$ -. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI), X представляет собой  $-S-$ ,  $-O-$  или  $-N(R^7)$ -.

[0353] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^6$  и  $R^{6a}$  представляют собой водород. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^6$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с образованием оксо.

[0354] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^7$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^7$  представляет собой водород.

[0355] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^1$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0356] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0357] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0358] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^1$  представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0359] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-9}$ гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой моноциклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах

осуществления,  $R^1$  обязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $C_{1-6}$ алкоксила. В некоторых вариантах осуществления,  $R^1$  обязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из оксо, -CN, amino, OH, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкоксила и  $C_3$ -циклоалкила.

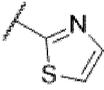
[0360] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил обязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$  и каждый  $R^{15a}$  независимо выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата,  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной группой, выбранной из  $R^{15a}$  и  $R^{15a}$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ .

[0361] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила и тиазолила, где пиразолил и тиазолил обязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0362] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^1$  представляет собой тиазолил, обязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0363] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^1$  представляет собой пиразолил обязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

[0364] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (VI),  $R^1$

представляет собой . В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы







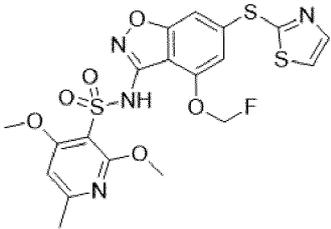
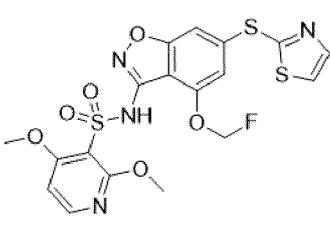
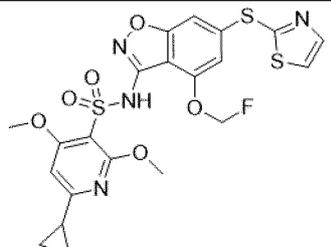
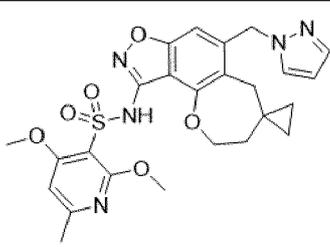
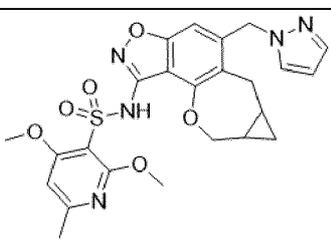
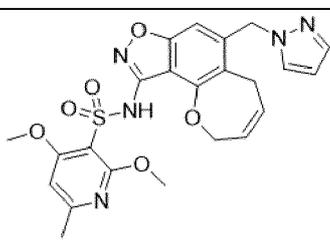
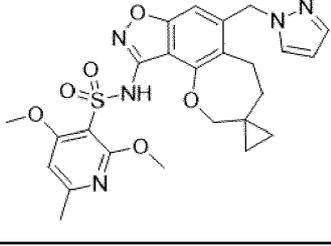
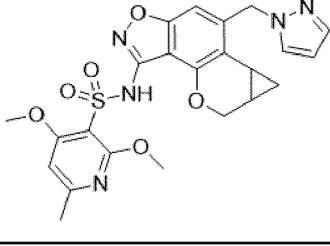
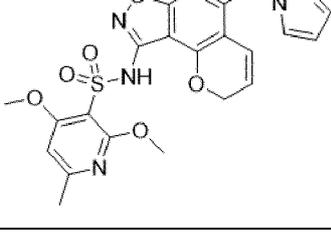
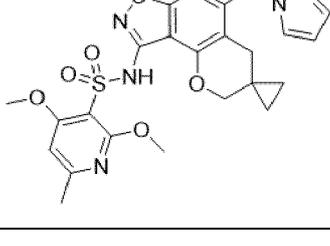


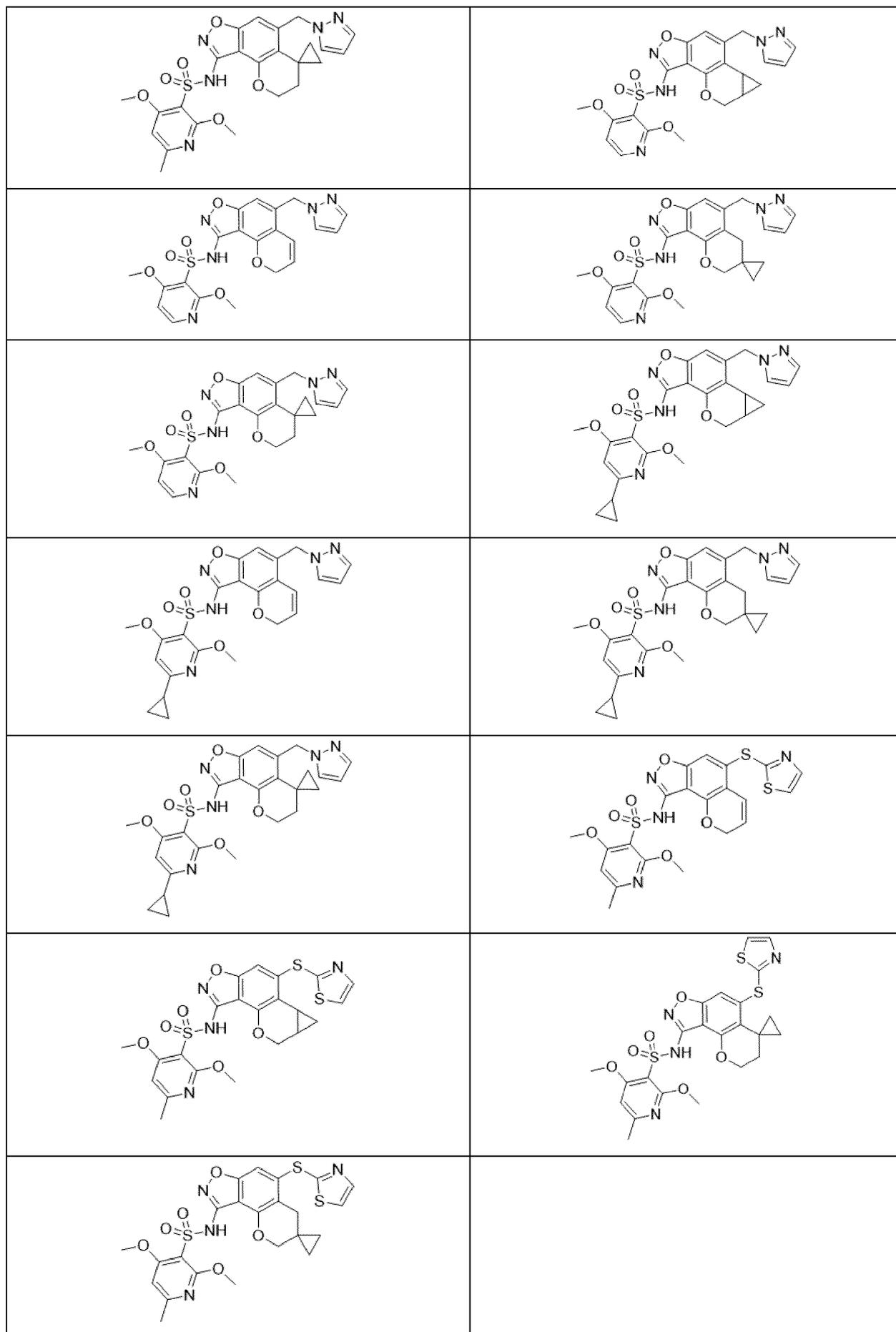
вариантах осуществления соединения Формулы (IV), (V) или (VI), каждый R<sup>13</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил.

[0375] В настоящем документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. Во всем описании, группы и их заместители выбраны специалистом в данной области техники для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

[0376] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описано соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение выбрано из соединения Таблицы 1В:

ТАБЛИЦА 1В. Типовые соединения

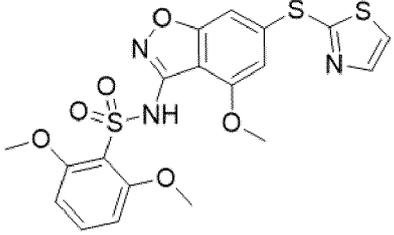
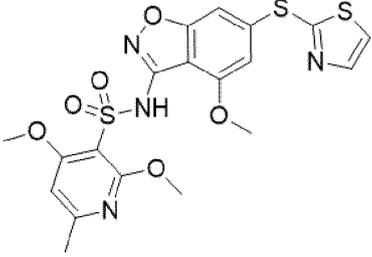
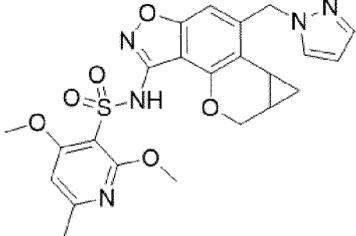
	
	
	
	
	



[0377] В некоторых вариантах осуществления, в настоящем документе описано

соединение или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где соединение выбрано из соединения из Таблицы 1С:

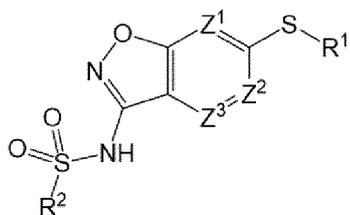
ТАБЛИЦА 1С. Типовые соединения

Соединение #	Структура
66	
67	
68	
69	

[0378] В некоторых аспектах, раскрытие, представленное в настоящем документе, далее иллюстрировано множеством вариантов осуществления следующим образом.

[0379] Пронумерованные варианты осуществления

**Вариант осуществления 1.** Соединение Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (IV),

где:

R<sup>2</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами,

выбранными из  $R^{15c}$ ;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$  или N;

$Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$  или N;

$R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

или  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила или  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,

$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием  $C_2$ алкенилена;

или два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила или  $C_{1-9}$ гетероарила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водорода,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;

каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водорода,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил; и

каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила.

**Вариант осуществления 2.** Соединение по варианту осуществления 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 3.** Соединение по варианту осуществления 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 4.** Соединение по варианту осуществления 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 5.** Соединение по варианту осуществления 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 6.** Соединение по варианту осуществления 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 7.** Соединение по варианту осуществления 1 или 2 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 8.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

- $Z^1$  представляет собой N;
- $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и
- $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ .

**Вариант осуществления 9.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

- $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;
- $Z^2$  представляет собой N; и
- $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ .

**Вариант осуществления 10.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;

$Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и

$Z^3$  представляет собой N.

**Вариант осуществления 11.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)R^{13}$  или  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ .

**Вариант осуществления 12.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  или  $-SF_5$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ .

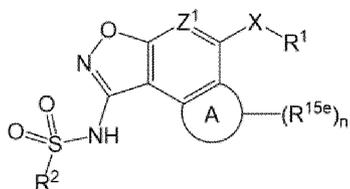
**Вариант осуществления 13.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  или  $-SF_5$ , где  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ .

**Вариант осуществления 14.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$  или  $-SF_5$ .

**Вариант осуществления 15.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо представляют собой водород или  $-OR^{10}$ .

**Вариант осуществления 16.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  представляют собой водород.

**Вариант осуществления 17.** Соединение Формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (V),

где:

$R^2$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-}$

гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>;

R<sup>1b</sup> представляет собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>;

X представляет собой -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)-, -S-, -O- или -N(R<sup>7</sup>)-;

R<sup>6</sup> и R<sup>6a</sup> независимо представляют собой водород, галоген, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

или R<sup>6</sup> и R<sup>6a</sup> взяты вместе с образованием оксо;

R<sup>7</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

Кольцо A представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил;

каждый R<sup>15a</sup>, каждый R<sup>15b</sup> и каждый R<sup>15c</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены



n равен 0-6;

каждый  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;

каждый  $R^{12}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил; и

каждый  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила.

**Вариант осуществления 18.** Соединение по варианту осуществления 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 19.** Соединение по варианту осуществления 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 20.** Соединение по варианту осуществления 17 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 21.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо А представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил.

**Вариант осуществления 22.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо А представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил.

**Вариант осуществления 23.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо А представляет собой  $C_{2-6}$ гетероциклоалкил.

**Вариант осуществления 24.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо А представляет собой  $C_{6-9}$ гетероциклоалкил.

**Вариант осуществления 25.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{15e}$  независимо

представляют собой галоген, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{1-9}$ гетероарил,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ .

**Вариант осуществления 26.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 27.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{15e}$  независимо представляет собой галоген, оксо,  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 28.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $\text{R}^{15e}$  на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием  $\text{C}_2$ алкенилена.

**Вариант осуществления 29.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $\text{R}^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила или  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкокси,  $-\text{OR}^{10}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ .

**Вариант осуществления 30.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $\text{R}^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкокси,  $-\text{OR}^{10}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ .

**Вариант осуществления 31.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $\text{R}^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила.

**Вариант осуществления 32.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $\text{R}^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила или  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкокси,  $-\text{OR}^{10}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ .

**Вариант осуществления 33.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $\text{R}^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкокси,  $-\text{OR}^{10}$  и  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ .

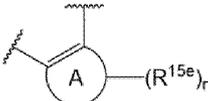
**Вариант осуществления 34.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-24 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $\text{R}^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила.

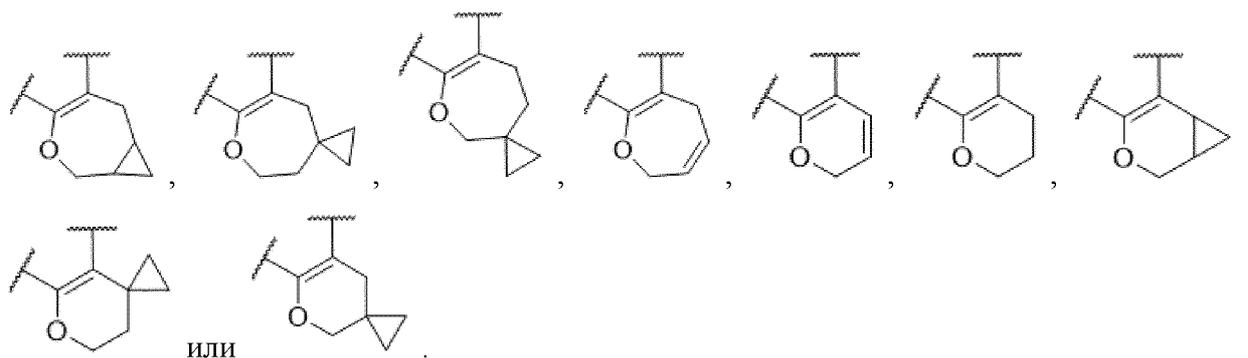
**Вариант осуществления 35.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равен 0-4.

**Вариант осуществления 36.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-35 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равен 2-4.

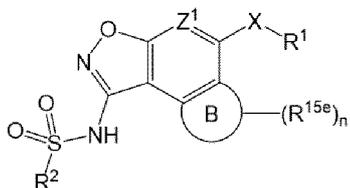
**Вариант осуществления 37.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равен 2.

**Вариант осуществления 38.** Соединение по любому из вариантов осуществления

17-20 или его фармацевтически приемлемая соль, где  представляет собой



**Вариант осуществления 39.** Соединение Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (VI),

где:

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно

замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-S-$ ,  $-O-$  или  $-N(R^7)-$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

или  $R^6$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с образованием оксо;

$R^7$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

Кольцо В представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{6-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил;

каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил, -

CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

или два R<sup>15e</sup> на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием C<sub>2</sub>алкенилена;

или два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

или два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила или C<sub>1-9</sub>гетероарила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>)-, S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

n равен 0-6;

каждый R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидрокси, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил;

каждый R<sup>12</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил; и

каждый  $R^{13}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила.

**Вариант осуществления 40.** Соединение по варианту осуществления 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 41.** Соединение по варианту осуществления 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 42.** Соединение по варианту осуществления 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 43.** Соединение по варианту осуществления 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 44.** Соединение по варианту осуществления 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 45.** Соединение по варианту осуществления 39 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ .

**Вариант осуществления 46.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где Кольцо В представляет собой  $C_{6-9}$ гетероциклоалкил.

**Вариант осуществления 47.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-C(O)R^{13}$  или  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ .

**Вариант осуществления 48.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 49.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 50.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $R^{15e}$  на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием  $C_2$ алкенилена.

**Вариант осуществления 51.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$  и  $-N(R^{10})(R^{11})$ .

**Вариант осуществления 52.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$  и  $-N(R^{10})(R^{11})$ .

**Вариант осуществления 53.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила.

**Вариант осуществления 54.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $R^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$  и  $-N(R^{10})(R^{11})$ .

**Вариант осуществления 55.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $R^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$  и  $-N(R^{10})(R^{11})$ .

**Вариант осуществления 56.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-46 или его фармацевтически приемлемая соль, где два  $R^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила.

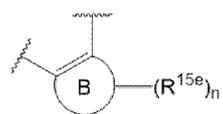
**Вариант осуществления 57.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-56 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равен 0-4.

**Вариант осуществления 58.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равен 2-4.

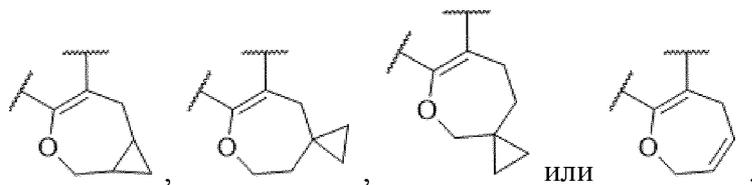
**Вариант осуществления 59.** Соединение по любому из вариантов осуществления 39-58 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $n$  равен 2.

**Вариант осуществления 60.** Соединение по любому из вариантов осуществления

39-45 или его фармацевтически приемлемая соль, где



представляет собой



**Вариант осуществления 61.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^1$  представляет собой N.

**Вариант осуществления 62.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ .

**Вариант осуществления 63.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-62 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1b}$  представляет собой водород или галоген.

**Вариант осуществления 64.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-62 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1b}$  представляет собой водород.

**Вариант осуществления 65.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-64 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-S-$  или  $-O-$ .

**Вариант осуществления 66.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-64 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$  или  $-O-$ .

**Вариант осуществления 67.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-64 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ .

**Вариант осуществления 68.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-64 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-O-$ .

**Вариант осуществления 69.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-64 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-S-$ .

**Вариант осуществления 70.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-69 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 71.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-69 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

**Вариант осуществления 72.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-69 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  и  $R^{6a}$  представляют собой водород.

**Вариант осуществления 73.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-69 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с образованием оксо.

**Вариант осуществления 74.** Соединение по любому из вариантов осуществления

17-73 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 75.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-73 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^7$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

**Вариант осуществления 76.** Соединение по любому из вариантов осуществления 17-73 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^7$  представляет собой водород.

**Вариант осуществления 77.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

**Вариант осуществления 78.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

**Вариант осуществления 79.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

**Вариант осуществления 80.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

**Вариант осуществления 81.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, оксазолила, тиазолила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, тиазолил и пиридилил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

**Вариант осуществления 82.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила и тиазолила, где пиразолил и тиазолил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

**Вариант осуществления 83.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой тиазолил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

**Вариант осуществления 84.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-76 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиразолил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

**Вариант осуществления 85.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_3$ -

$_{10}$ циклоалкил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{6-10}$ арил,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{1-9}$ гетероарил,  $-\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$  или  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ .

**Вариант осуществления 86.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $-\text{OR}^{10}$  или  $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{R}^{11})$ .

**Вариант осуществления 87.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил или  $-\text{OR}^{10}$ .

**Вариант осуществления 88.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой галоген,  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $-\text{OR}^{10}$ .

**Вариант осуществления 89.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-84 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{15a}$ , каждый  $\text{R}^{15b}$  и каждый  $\text{R}^{15c}$  независимо представляют собой  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $-\text{OR}^{10}$ .

**Вариант осуществления 90.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-89 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{10}$  независимо представляет собой водорода,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил или  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил, где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-\text{CN}$ , гидроксид,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила.

**Вариант осуществления 91.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-89 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{10}$  независимо представляет собой водорода,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил, где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил и  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-\text{CN}$ , гидроксид,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила.

**Вариант осуществления 92.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-89 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{10}$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил, где  $\text{C}_{1-6}$ алкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-\text{CN}$ , гидроксид,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила.

**Вариант осуществления 93.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-89 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{10}$  независимо представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил или  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 94.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-89 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $\text{R}^{10}$  независимо представляет

собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 95.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-89 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

**Вариант осуществления 96.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-89 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 97.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-96 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

**Вариант осуществления 98.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-96 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород.

**Вариант осуществления 99.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-96 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

**Вариант осуществления 100.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-99 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

**Вариант осуществления 101.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-99 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

**Вариант осуществления 102.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-99 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород.

**Вариант осуществления 103.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-99 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

**Вариант осуществления 104.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-103 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой водорода,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила.

**Вариант осуществления 105.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-103 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой водорода,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из

галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила.

**Вариант осуществления 106.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-103 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>13</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил и C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила.

**Вариант осуществления 107.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-103 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>13</sup> независимо представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила.

**Вариант осуществления 108.** Соединение по любому из вариантов осуществления 1-103 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R<sup>13</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил.

**Вариант осуществления 109.** Соединение, выбранное из соединения, найденного в Таблице 1B или Таблице 1C, или его фармацевтически приемлемая соль.

**Вариант осуществления 110.** Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов осуществления 1-109 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

**Вариант осуществления 111.** Способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения по любому из вариантов осуществления 1-109 или его фармацевтически приемлемой соли.

**Вариант осуществления 112.** Способ по варианту осуществления 111, где рак выбран из рака легких, мезотелиомы, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паращитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака предстательной железы, гемобластозов, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарных лимфом, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточного рака, рака почечной лоханки, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, глиобластомы, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза или комбинации двух или нескольких из вышеперечисленных раков.

**Вариант осуществления 113.** Способ по варианту осуществления 111, где рак выбран из ER-положительного рака молочной железы, глиобластомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), мелкоклеточного рака легкого (SCLC), меланомы, рака яичников,

рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака (CRC), гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), почечно-клеточной карциномы (RCC), лейкоза, лимфомы или множественной миеломы, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML) и неходжкинской лимфомы.

**Вариант осуществления 114.** Способ по варианту осуществления 111, где рак представляет собой ER-положительный рак молочной железы.

**Вариант осуществления 115.** Способ по варианту осуществления 111, где рак представляет собой солидную опухоль с амплификацией или сверхэкспрессией КАТ6А/6В и лейкоз, или солидную опухоль со слитым белком КАТ6А/6В, полученным при хромосомной транслокации.

### **Дополнительные формы соединений, описанных в настоящем документе**

#### **Изомеры/Стереоизомеры**

[0380] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, содержат одну или несколько двойных связей. Представленные в настоящем документе соединения включают все цис-, транс-, син-, анти-, энтгеген (E) и зусаммен (Z) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых ситуациях, соединения, описанные в настоящем документе, обладают одним или несколькими хиральными центрами, и каждый центр существует в R конфигурации или S конфигурации. Описанные в настоящем документе соединения включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, представленных в настоящем документе, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, полученные в результате одной препаративной стадии, комбинации или взаимного превращения, полезны для применений, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения получают в виде их индивидуальных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления, предпочтительны диссоциируемые комплексы. В некоторых вариантах осуществления, диастереомеры имеют различные физические свойства (например, температуры плавления, температуры кипения, растворимость, реакционную способность и т.д.) и разделяются с использованием этих различий. В некоторых вариантах осуществления, диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или, предпочтительно, с помощью методов разделения/разделения, основанных на различиях в растворимости. В некоторых вариантах осуществления, оптически чистый энантиомер затем выделяют вместе с разделяющим агентом любым практическим способом, который не приводит к рацемизации.

#### **Меченые соединения**

[0381] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, существуют в их меченых изотопами формах. В некоторых вариантах осуществления, способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченых изотопами соединений. В некоторых вариантах осуществления, способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченых изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления, соединения, раскрытые в настоящем документе, включают меченые изотопами соединения, которые идентичны соединениям, перечисленным в настоящем документе, но за исключением того факта, что один или несколько атомов замещены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в раскрытые в настоящем документе соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлорида, такие как  $^2\text{H}$  (D),  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Определенные меченые изотопами соединения, например те, в которые включены радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Изотопы трития, т.е.  $^3\text{H}$ , и углерода-14, т.е.  $^{14}\text{C}$ , особенно предпочтительны из-за простоты их получения и возможности обнаружения. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть искусственно обогащены одним или несколькими изотопами, которые преимущественно не встречаются в природе. В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть искусственно обогащены одним или несколькими 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, соединения, описанные в настоящем документе, искусственно обогащены одним или несколькими 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, содержание 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% молярных.

[0382] В некоторых вариантах осуществления, содержание дейтерия в каждом из заместителей, раскрытых в настоящем документе, 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% молярных. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько заместителей, раскрытых в настоящем документе, содержат дейтерий

в процентном отношении, превышающем содержание дейтерия в природе. В некоторых вариантах осуществления, один или несколько  $^1\text{H}$  замещены одним или несколькими дейтериями на одном или нескольких заместителях, раскрытых в настоящем документе.

[0383] В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения метят другими способами, включая, но не ограничиваясь ими, использование хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

#### **Фармацевтически приемлемые соли**

[0384] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, способы, раскрытые в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления, раскрытые в настоящем документе способы включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[0385] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, обладают кислотными или основными группами и, следовательно, реагируют с любым из ряда неорганических или органических оснований, а также неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления эти соли получают *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, раскрытых в настоящем документе, или их сольватов, или стереоизомеров, или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения образовавшейся соли.

[0386] Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, полученные реакцией описанных в настоящем документе соединений с минеральной, органической кислотой или неорганическим основанием, такие соли включают ацетат, акрилат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, бутин-1,4-диоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-диоат, гидроксibenzoat,  $\gamma$ -гидроксibutyрат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногидрофосфат, 1-нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропионат, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себакат, сульфонат, тартрат, тиоцианат, тозилатундеконат и ксилолсульфонат.

[0387] Кроме того, соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образующихся путем взаимодействия формы свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая, но не ограничиваясь ими, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и подобные; и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, винная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксibenzoил)бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, арилсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбицикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогоптоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота. В некоторых вариантах осуществления, другие кислоты, такие как щавелевая, хотя сами по себе и не являются фармацевтически приемлемыми, используются для получения солей, полезных в качестве промежуточных продуктов при получении раскрытых в настоящем документе соединений, их сольватов или стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей.

[0388] В некоторых вариантах осуществления, описанные в настоящем документе соединения, которые содержат группу свободной кислоты, реагируют с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, бикарбонат, сульфат, фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным, третичным или четвертичным амином. Типовые соли включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, кальция и магния, и соли алюминия и подобные. Иллюстративные примеры оснований включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия,  $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$  и подобные.

[0389] Типовые органические амины, полезные для образования основно-аддитивных солей, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и подобные. Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, также включают кватернизацию любых основных азотсодержащих групп, которые они содержат. В некоторых вариантах осуществления, посредством такой кватернизации получают водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

### **Сольваты**

[0390] В некоторых вариантах осуществления, соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде сольватов. Настоящее изобретение относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Настоящее изобретение также относится к способам лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[0391] Сольваты содержат либо стехиометрические, либо не стехиометрические количества растворителя и, в некоторых вариантах осуществления, образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и подобные. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты описанных в настоящем документе соединений можно легко получить или образовать в ходе описанных в настоящем документе процессов. Исключительно в качестве примера, гидраты описанных в настоящем документе соединений можно легко получить путем перекристаллизации из смеси водных/органических растворителей с использованием органических растворителей, включая, но не ограничиваясь ими, диоксан, тетрагидрофуран или метанол. Кроме того, соединения, представленные в настоящем документе, могут существовать как в не сольватированной, так и в сольватированной формах. В общем, сольватированные формы считаются эквивалентными не сольватированным формам для целей соединений и способов, предложенных в настоящем документе.

### **Таутомеры**

[0392] В некоторых ситуациях, соединения существуют в виде таутомеров. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все возможные таутомеры в формулах, описанных в настоящем документе. Таутомеры представляют собой соединения, которые взаимопревращаются за счет миграции атома водорода, сопровождающейся переключением одинарной связи и соседней двойной связи. В структурах связи, где возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Рассматриваются все таутомерные формы соединений, раскрытых в настоящем документе. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH.

### **Способ лечения**

[0393] В настоящем документе раскрыт способ лечения заболевания, при котором ингибирование КАТ6А является полезным, где способ включает введение соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI), раскрытого в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI), раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0394] В настоящем документе раскрыт способ лечения заболевания или нарушения, связанного с КАТ6А, где способ включает введение субъекту соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI), раскрытого в настоящем документе, или его

фармацевтически приемлемой соли или сольвата. В некоторых вариантах осуществления, способ включает введение фармацевтической композиции, содержащей соединение Формулы (I), (Ia), (II) или (III), раскрытое в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

[0395] В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[0396] В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак выбран из рака легкого, мезотелиомы, рака кости, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака паразитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака предстательной железы, гемобластозов, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарной лимфомы, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточного рака, карциномы почечной лоханки, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, глиобластомы, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза или комбинации двух или нескольких вышеуказанных видов рака.

[0397] В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак выбран из ER-положительного рака молочной железы, глиобластомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), мелкоклеточного рака легких (SCLC), меланомы, рака яичников, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы колоректального рака (CRC), гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), почечно-клеточной карциномы (RCC), лейкоза, лимфомы или множественной миеломы, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML) и неходжкинской лимфомы. В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой ER-положительный рак молочной железы. В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение



некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой лимфому. В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой множественную миелому. В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой острый лимфоцитарный лейкоз (ALL). В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой острый миелоидный лейкоз (AML). В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой хронический миелоидный лейкоз (CML). В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой неходжкинскую лимфому.

[0398] В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой солидную опухоль с амплификацией или сверхэкспрессией КАТ6А/6В, или лейкоз или солидную опухоль со слитым белком КАТ6А/6В, возникающим в результате хромосомной транслокации. В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой солидную опухоль с амплификацией или сверхэкспрессией КАТ6А/6В. В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение

млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой лейкоз или солидную опухоль со слитым белком КАТ6А/6В, возникающим в результате хромосомной транслокации.

[0399] В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой рак, сверхэкспрессирующий MYST. В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак сверхэкспрессирует более чем одну КАТ семейства MYST. В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак сверхэкспрессирует более чем одну КАТ семейства MYST, выбранную из TIP60, КАТ6А, КАТ6В, HBO1 и MOF.

[0400] В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак представляет собой рак, сверхэкспрессирующий бромодомен. В некоторых вариантах осуществления, предложен способ лечения рака, сверхэкспрессирующего бромодомен, у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, где рак сверхэкспрессирует один или несколько белков бромодомена, выбранных из BRD2, BRD3, BRD4, BRD7, BRD8, BRD9, BRDT, TAF1/TAF1L, TFIID, SMARC2 и SMARC4.

### **Дозирование**

[0401] В некоторых вариантах осуществления, композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В некоторых терапевтических применениях, композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для лечения или, по меньшей мере, частичной остановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для такого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предшествующей терапии, состояния здоровья пациента, его веса и ответа на лекарственные средства, а также решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяются способами, включающими, но не ограниченными ими, клинические исследования по повышению дозы и/или диапазону доз.

[0402] При профилактическом применении, композиции, содержащие соединения,

описанные в настоящем документе, вводят пациенту, восприимчивому или иным образом подверженному риску конкретного заболевания, нарушения или состояния. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». При таком применении, точные количества также зависят от состояния здоровья, веса и подобных факторов пациента. При применении у пациентов, эффективные количества для такого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, нарушения или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, а также решения лечащего врача. В одном аспекте, профилактическое лечение включает введение млекопитающему, у которого ранее наблюдался по меньшей мере один симптом или фактор риска заболевания, подлежащего лечению, и которое в настоящее время находится в стадии ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, чтобы предотвратить возвращение симптомов заболевания или состояния.

[0403] В некоторых вариантах осуществления, когда состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача введение соединений осуществляют постоянно, то есть в течение длительного периода времени, в том числе на протяжении всей жизни пациента, с целью улучшения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

[0404] В некоторых вариантах осуществления, когда состояние пациента действительно улучшается, вводимую дозу лекарственного средства временно уменьшают или временно приостанавливают на определенный период времени (*т.е.* «лекарственные каникулы»). В конкретных вариантах осуществления, продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года, включая, только в качестве примера, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Снижение дозы во время лекарственных каникул составляет, только в качестве примера, 10%-100%, в том числе, только в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[0405] После наступления улучшения состояния пациента, при необходимости вводят поддерживающую дозу. Впоследствии, в конкретных вариантах осуществления, дозировка или частота введения, или и то, и другое снижается в зависимости от симптомов до уровня, на котором сохраняется улучшение состояния заболевания, нарушения или состояния. Однако в некоторых вариантах осуществления, пациенту требуется периодическое или ежедневное лечение на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

[0406] Количество данного агента, соответствующее такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, личность (*например*, вес, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в соответствии с конкретными обстоятельствами, характеризующими случай, включая, *например*, конкретный вводимый агент, путь введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или хозяина, которого

лечат.

[0407] Однако в целом дозы, применяемые для лечения взрослых людей, обычно находятся в диапазоне 0,01 мг - 5000 мг в день. В одном аспекте, дозы, применяемые для лечения взрослого человека, составляют от около 1 мг до около 1000 мг в день. В одном варианте осуществления, желаемая доза удобно представлена в виде однократной дозы или разделенных доз, вводимых одновременно или через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день.

[0408] В одном варианте осуществления, ежедневные дозы, подходящие для соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, составляют от примерно 0,01 до примерно 50 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления, суточная дозировка или количество активного вещества в дозированной форме ниже или выше диапазонов, указанных в настоящем документе, на основе ряда переменных в отношении индивидуальной схемы лечения. В различных вариантах осуществления, суточные и единичные дозы изменяются в зависимости от ряда переменных, включая, но не ограничиваясь ими, активность используемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, потребности отдельного субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и мнение практикующего врача.

[0409] Токсичность и терапевтическую эффективность таких терапевтических схем определяют с помощью стандартных фармацевтических процедур на клеточных культурах или экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь ими, определение LD<sub>10</sub> и ED<sub>90</sub>. Соотношение доз между токсическим и терапевтическим эффектами представляет собой терапевтический индекс и выражается как соотношение между LD<sub>50</sub> и ED<sub>50</sub>. В некоторых вариантах осуществления, данные, полученные в результате анализов на клеточных культурах и исследований на животных, используют при определении терапевтически эффективного диапазона суточных доз и/или терапевтически эффективного количества стандартной дозы для применения у млекопитающих, включая человека. В некоторых вариантах осуществления, суточная доза соединений, описанных в настоящем документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED<sub>50</sub> с минимальной токсичностью. В некоторых вариантах осуществления, диапазон суточной дозы и/или количество стандартной дозы варьируется в пределах этого диапазона в зависимости от используемой дозированной формы и используемого пути введения.

[0410] В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли: (a) вводят млекопитающему системно; и/или (b) вводят млекопитающему перорально; и/или (c) вводят млекопитающему внутривенно; и/или (d) вводят млекопитающему посредством инъекции; и/или (e) вводят млекопитающему местно; и/или (f) вводят млекопитающему несистемно или локально.

[0411] В любом из вышеупомянутых аспектов, имеются дополнительные варианты

осуществления, включающие однократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в день; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня.

[0412] В любом из вышеупомянутых аспектов имеются дополнительные варианты осуществления, включающие многократное введение эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически: как в виде стандартной дозы; (ii) время между многократными введениями составляет каждые 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят субъекту каждые 12 часов; (v) соединение вводят субъекту каждые 24 часа. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления, способ включает лекарственные каникулы, при которых введение соединения временно приостанавливается или доза вводимого соединения временно снижается; по окончании лекарственных каникул, дозирование соединения возобновляют. В одном варианте осуществления, продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года.

#### **Пути введения**

[0413] Подходящие пути введения включают, но не ограничены ими, пероральный, внутривенный, ректальный, аэрозольный, парентеральный, офтальмологический, легочный, трансмукозальный, трансдермальный, вагинальный, ушной, назальный и местный. Кроме того, только в качестве примера, парентеральная доставка включает внутримышечные, подкожные, внутривенные, интрамедуллярные инъекции, а также интратекальные, прямые внутрижелудочковые, внутрибрюшинные, внутрилимфатические и интраназальные инъекции.

[0414] В некоторых вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, вводят локально, а не системно, например, путем инъекции соединения непосредственно в орган, часто в виде препарата депо или состава с пролонгированным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления, составы длительного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или внутримышечной инъекции. Кроме того, в других вариантах осуществления, лекарственное средство доставляют в системе таргетной доставки лекарственного средства, например, в липосоме, покрытой органоспецифическим антителом. В таких вариантах осуществления, липосомы таргетируют орган и селективно поглощаются им. В других вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, предложено в форме препарата с быстрым высвобождением, в форме препарата с пролонгированным высвобождением или в форме препарата с промежуточным высвобождением. В других вариантах осуществления, соединение, описанное в настоящем документе, вводят местно.

#### **Фармацевтические композиции/составы**

[0415] Соединения, описанные в настоящем документе, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, либо по отдельности, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями в фармацевтической

композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. В одном варианте осуществления, соединения по настоящему изобретению можно вводить животным. Соединения можно вводить перорально или парентерально, включая внутривенный, внутримышечный, внутривнутрибрюшинный, подкожный, ректальный и местный пути введения.

[0416] В другом аспекте, в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы (I), (I'), (Ia), (II), (III), (IV), (V) или (VI), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение Формулы (I), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I'), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (Ia), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (II), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (III), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (IV), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (V), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. В некоторых вариантах осуществления, предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (VI), описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0417] Фармацевтические композиции составляют обычным способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые облегчают переработку активных соединений в препараты, которые можно использовать фармацевтически. Правильный состав зависит от выбранного пути введения.

Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, 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), включенных в настоящий документ посредством ссылки для такого раскрытия.

[0418] В некоторых вариантах осуществления, фармацевтически приемлемый эксципиент выбран из носителей, связующих агентов, наполнителей, суспендирующих агентов, ароматизаторов, подсластителей, разрыхлителей, диспергирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смазывающих агентов, красителей, разбавителей, солюбилизаторов, увлажняющих агентов, пластификаторов, стабилизаторов, усилителей проникновения, смачивающих агентов, пеногасителей, антиоксидантов, консервантов и любых их комбинаций.

[0419] Фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, вводят субъекту соответствующими путями введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральный, парентеральный (например, внутривенный, подкожный, внутримышечный), интраназальный, буккальный, местный, ректальный или трансдермальный пути введения. Фармацевтические составы, описанные в настоящем документе, включают, но не ограничены ими, водные жидкие дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, суспензии, суспензии, самоэмульгирующиеся дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые пероральные дозированные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, составы с контролируемым высвобождением, составы с быстрым плавлением, таблетки, капсулы, пилюли, порошки, драже, шипучие составы, лиофилизированные составы, составы с замедленным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с импульсным высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

[0420] Фармацевтические композиции, включающие соединения, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемую соль или сольват, производят обычным способом, таким как, только в качестве примера, посредством процессов обычного смешивания, растворения, гранулирования, приготовления драже, растирания, эмульгирования, инкапсулирования, улавливания или прессования.

[0421] Фармацевтические композиции для перорального применения получают путем смешивания одного или нескольких твердых эксципиентов с одним или несколькими соединениями, описанными в настоящем документе, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных веществ, если желательно, для получения таблеток или сердцевин драже. Подходящие эксципиенты включают, например, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например,

кукурузный крахмал, пшеничный крахмал, рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, трагакантовая камедь, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрийкарбосиметилцеллюлоза; или другие, такие как поливинилпирролидон (PVP или повидон) или фосфат кальция. При желании добавляют разрыхлители, такие как поперечно-сшитая кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. В некоторых вариантах осуществления, к покрытиям таблеток или драже добавляют красители или пигменты для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

[0422] Фармацевтические композиции, вводимые перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметично закрытые капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбит. Твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими агентами, такими как крахмалы, и/или смазывающими агентами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах, активные соединения растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления, добавляют стабилизаторы.

[0423] Фармацевтические композиции для парентерального применения составляют в виде инфузий или инъекций. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция, подходящая для инъекции или инфузии, включает стерильные водные растворы или дисперсии, или стерильные порошки, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтическая композиция содержит жидкий носитель. В некоторых вариантах осуществления, жидкий носитель представляет собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, солевой раствор, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и подобные), растительные масла, нетоксичный глицериловые сложные эфиры и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления, фармацевтические композиции дополнительно содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

### **ПРИМЕРЫ**

[0424] Следующие примеры представлены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, представленной в настоящем документе.

[0425] При использовании выше и во всем описании изобретения, следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать как имеющие следующие значения:

АЦН или MeCN: ацетонитрил

AcOH: уксусная кислота

Ac: ацетил

Bn: бензил

ВОС или Вос: *трет*-бутилкарбамат  
 i-Bu: *изо*-бутил  
 t-Bu: *трет*-бутил  
 КДИ: 1,1-карбонилдиимидазол  
 ДБУ: 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен  
 ДХЭ: дихлорэтан (CICH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl)  
 ДХМ: дихлорметан (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  
 DIBAL-H: гидрид диизобутилалюминия  
 ДИПЭА или ДИЭА: диизопропилэтиламин  
 ДМАП: 4-(*N, N*-диметиламино)пиридин  
 ДМЭ: 1,2-диметоксиэтан  
 ДМФ: *N, N*-диметилформаид  
 ДМА: *N, N*-диметилацетамид  
 ДМПМ: *N, N'*-диметилпропиленмочевина  
 ДМСО: диметилсульфоксид  
 ДФФА: дифенилфосфориазид  
 Drpf или drpf: 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен  
 ЭДК или ЭДКИ: гидрохлорид *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимид  
 экв: эквивалент(ы)  
 Et: этил  
 Et<sub>2</sub>O: диэтиловый эфир  
 EtOH: этанол  
 EtOAc: этилацетат  
 ГАТУ: гексафторфосфат 3-оксила 1-[бис(диметиламино)метилеи]-1H-1,2,3-  
 триазоло[4,5-*b*]пиридиния  
 НОВt: 1-гидроксибензотриазол  
 ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография  
 КОАс: ацетат калия  
 КОtBu: *трет*-бутоксид калия  
 КНМДС: бис(триметилсилил)амид калия  
 NaHMDS: бис(триметилсилил)амид натрия  
 LiHMDS: бис(триметилсилил)амид лития  
 АГЛ/LiAlH<sub>4</sub>: алюмогидрид лития  
 ЖХМС: жидкостная хроматография - масс-спектрометрия  
 Me: метил  
 MeOH: метанол  
 МС: масс-спектроскопия  
 МТБЭ: метил *трет*-бутиловый эфир  
 NBS: *N*-бромсукцинимид  
 NMP: *N*-метилпирролидин-2-он

ЯМР: ядерный магнитный резонанс

ПЭ: петролейный эфир

Ph: фенил

iPr/i-Pr: *изо*-пропил

PуАОР: гексафторфосфат 7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфоний

ОФ-ВЭЖХ: обращенно-фазовая жидкостная хроматография высокого давления

кт: комнатная температура

СЭМ: 2-(триметилсилил)этокисметил

ТБС: *трет*-бутилдиметилсилил

ТЭА: триэтиламин

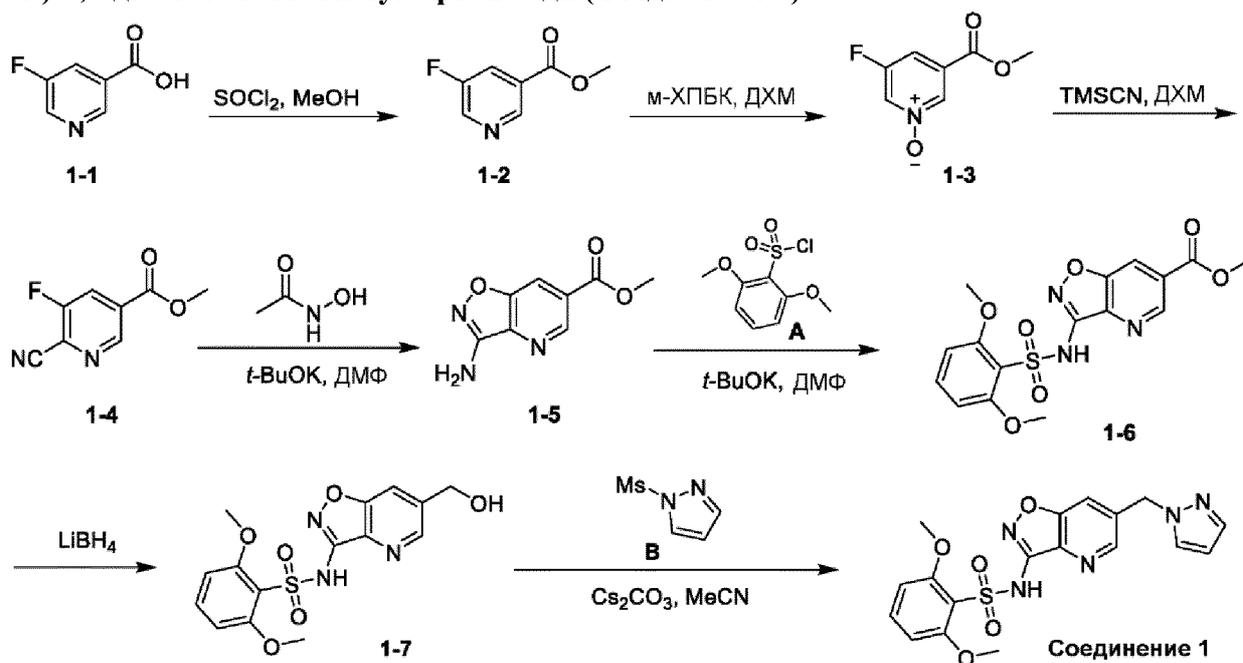
ТФК: трифторуксусная кислота

ТГФ: тетрагидрофуран

ТСХ: тонкослойная хроматография

ТМС: триметилсилил

**Пример 1: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)изоксазоло[4,5-b]пиридин-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 1)**



[0426] Стадия 1: К раствору **1-1** (4,0 г, 28,3 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляют тионилхлорид (3,1 мл, 42,5 ммоль). Смесь перемешивают при 90°C в течение 18 ч и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют этилацетатом (40 мл) и промывают насыщенным водным бикарбонатом натрия (20 мл), насыщенным раствором соли (30 мл), сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении с получением **1-2** (3,2 г, 73% выход) в виде бледно-коричневого твердого вещества.

[0427] Стадия 2: К раствору **1-2** (3,2 г, 20,63 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют 3-хлорпероксибензойную кислоту (7,12 г, 41,26 ммоль) одной порцией на ледяной бане. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) затем добавляют к раствору. После

экстракции этилацетатом (50 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением соответствующего **1-3** (2,5 г, 71% выход) в виде белого твердого вещества.

[0428] Стадия 3: К раствору **1-3** (2,5 г, 14,6 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляют триэтиламин (6,9 мл, 51,2 ммоль) и TMSCN (6,2 мл, 51,2 ммоль) на ледяной бане. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч и затем концентрируют при пониженном давлении и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **1-4** (2,0 г, 76% выход) в виде желтого твердого вещества.

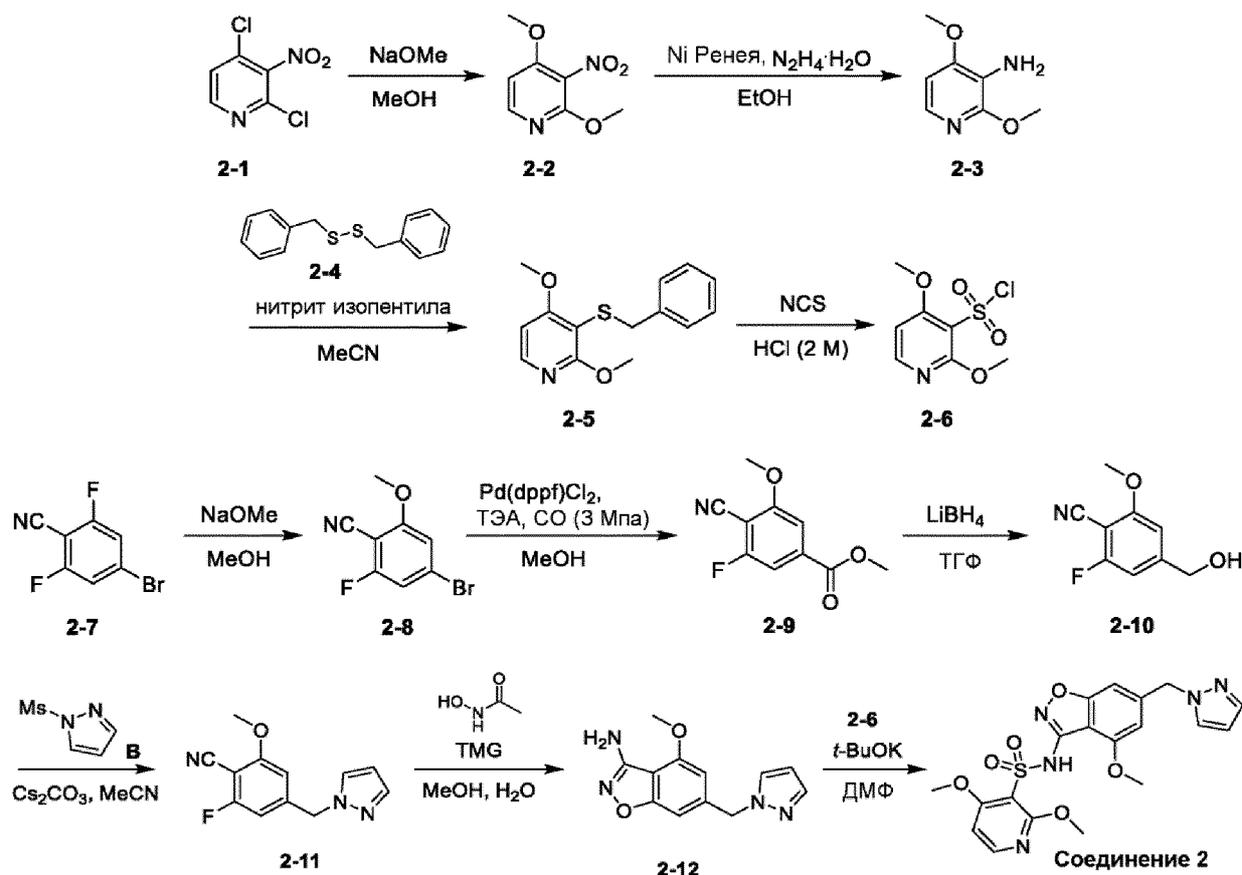
[0429] Стадия 4: К раствору **1-4** (1,0 г, 5,55 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют *t*-BuOK (1,24 г, 11,10 ммоль) и N-гидроксиацетамид (833 мг, 11,1 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 12 часов. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **1-5** (500 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 194,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0430] Стадия 5: К раствору **1-5** (500 мг, 2,59 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляют *t*-BuOK (580 мг, 5,18 ммоль) и затем **Соединение А** (918,92 мг, 3,88 ммоль) в ДМФ (1 мл) при 0°C. Эту реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 часа. Эту реакционную смесь концентрируют в вакууме до неочищенного продукта, который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **1-6** (200 мг, 20% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 394,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0431] Стадия 6: К раствору **1-6** (200 мг, 0,51 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют  $\text{LiBH}_4$  (22,15 мг, 1,02 ммоль) при 0°C. Эту реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водой (10 мл). Водную фазу экстрагируют ДХМ (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением **1-7** (60 мг, 0,16 ммоль, 32% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 365,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0432] Стадия 7: К раствору **1-7** (60 мг, 0,16 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляют **Соединение В** (26,4 мг, 0,18 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (104 мг, 0,32 ммоль). Реакцию перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 1** (5 мг, 7% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 416,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 7,92 (д, *J*=2,1 Гц, 1H), 7,88-7,69 (м, 1H), 7,50 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,40 (с, 1H), 6,69 (с, 2H), 6,30 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 3,65 (с, 6H).

**Пример 2: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 2)**



[0433] Стадия 1: К раствору **2-1** (50,0 г, 260 ммоль) в MeOH (500 мл) добавляют NaOMe (42,2 г, 781 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют для удаления MeOH. Затем остаток разбавляют ДХМ (500 мл) и промывают H<sub>2</sub>O (500 мл). Органический слой промывают водным насыщенным раствором соли (200 мл), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **2-2** (40,0 г, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

[0434] Стадия 2: К раствору **2-2** (10,0 г, 54,3 ммоль) в EtOH (200 мл) добавляют раствор N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (14,8 мл, 272 ммоль) и Ni Ренея (2,00 г, 9,15 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **2-3** (8,00 г, 95% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 155,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0435] Стадия 3: К раствору **2-3** (650 мг, 4,22 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляют **2-4** (1,25 г, 5,06 ммоль) и изопентилнитрит (1,39 мл, 9,28 ммоль) при 80°C. Эту реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **2-5** (300 мг, 27% выход) в виде коричневого масла. ЖХМС: 262,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0436] Стадия 4: К раствору **2-5** (300 мг, 1,15 ммоль) в MeCN (6 мл) добавляют HCl (0,630 мл, 1,26 ммоль, 2 M) и NCS (920 мг, 6,89 ммоль) при 0°C. Эту реакционную смесь

перемешивают при 25°C в течение 0,5 h. Реакционную смесь очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **2-6** в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 238,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0437] Стадия 5: К раствору **2-7** (30 г, 138 ммоль) в ТГФ (250 мл) и MeOH (50 мл) добавляют NaOMe (8,92 г, 165 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (300 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (300 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (300 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **2-8** (22 г, 70% выход) в виде белого твердого вещества.

[0438] Стадия 6: К раствору **2-8** (11,55 г, 50,2 ммоль) в MeOH (250 мл) добавляют ТЭА (21,0 мл, 151 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,67 г, 5,02 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 12 ч под атмосферой CO (3 Мпа). Эту реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **2-9** (7,39 г, 70% выход) в виде белого твердого вещества.

[0439] Стадия 7: К раствору **2-9** (4,20 г, 20,1 ммоль) в ТГФ (45 мл) добавляют LiBH<sub>4</sub> (0,870 г, 40,2 ммоль) при 0°C. Эту реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят водой (40 мл). Водную фазу экстрагируют ДХМ (50 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (50 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением **2-10** (3,63 г) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 182,0 [M+H]<sup>+</sup>.

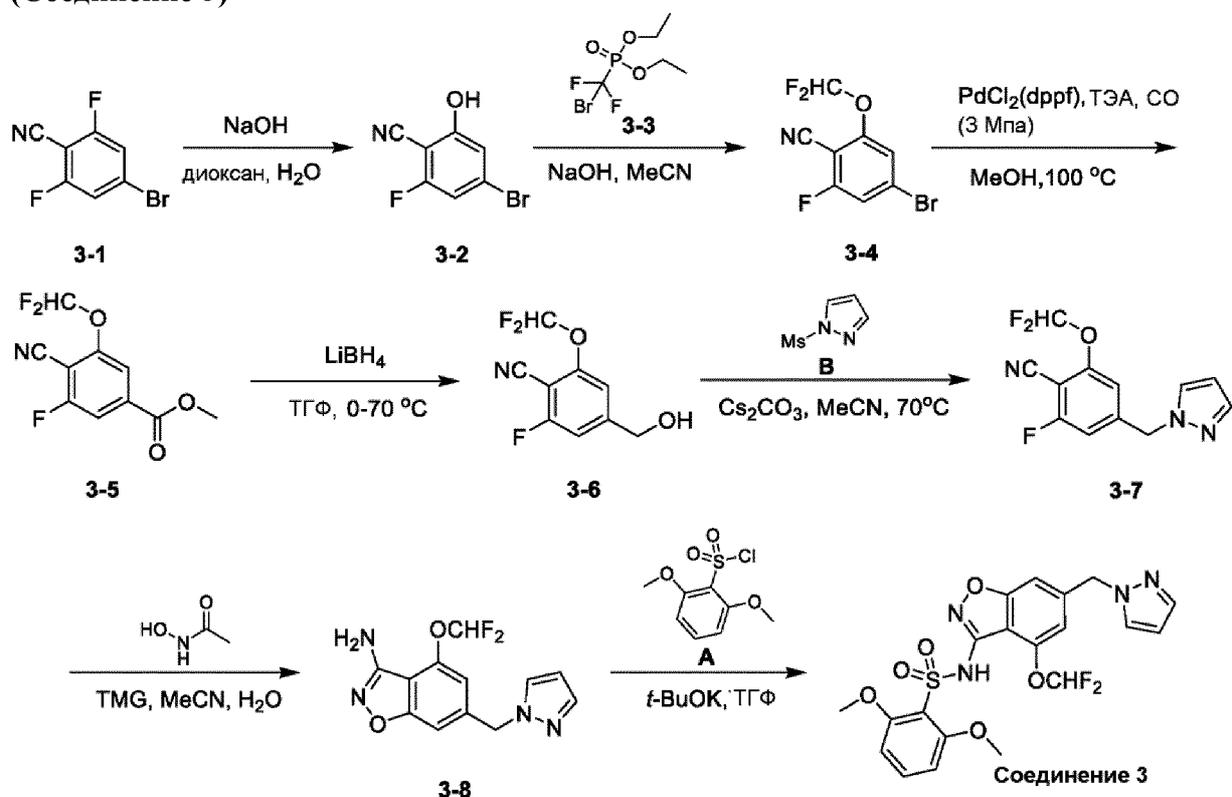
[0440] Стадия 8: К раствору **2-10** (650 мг, 3,59 ммоль) и **Соединения В** (629 мг, 4,30 ммоль) в АЦН (12 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,40 г, 4,30 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **2-11** (500 мг, 60% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 232,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0441] Стадия 9: К раствору **2-11** (500 мг, 2,16 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (1,49 г, 13,0 ммоль) и N-гидроксиацетамид (487 мг, 6,49 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **2-12** (300 мг, 57% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 245,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0442] Стадия 10: К раствору **2-12** (100 мг, 0,410 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляют *t*-BuOK (138 мг, 1,23 ммоль) и **2-6** (107,03 мг, 0,45 ммоль) в ТГФ (1 мл) при 0°C. Эту реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Эту реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 2** (5,88 мг, 22% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 446,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (с, 1H), 8,12 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,59 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 6,50 (с, 1H), 6,34 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,97 (с,

9Н).

**Пример 3: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(диформетокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 3)**



[0443] Стадия 1: К раствору **3-1** (10,00 г, 45,87 ммоль) в диоксане (100 мл) и H<sub>2</sub>O (100 мл) добавляют NaOH (11,00 г, 275,22 ммоль). Смесь перемешивают при 60 °С в течение 6 ч. Реакционную смесь доводят до pH= 5-6 водным HCl (1 М). Водный слой повторно экстрагируют ДХМ (50 мл x 3). Слой ДХМ сушат с Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **3-2** (7,8 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества.

[0444] Стадия 2: К раствору **3-2** (2,0 г, 9,26 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляют NaOH (14,84 г, 370 ммоль) при -20 °С. Затем добавляют **3-3** (4,94 г, 18,52 ммоль, 3,18 мл) и реакционную смесь перемешивают при 0 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь гасят водой (50 мл). Водный слой повторно экстрагируют ДХМ (50 мл x 3). Объединенный ДХМ слой промывают насыщенным раствором NaCl (25 мл x 2), сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **3-4** (1,02 г, 39% выход) в виде бесцветного масла.

[0445] Стадия 3: К раствору **3-4** (1,02 г, 3,59 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляют Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (526 мг, 0,72 ммоль) и ТЭА (1,49 мл, 10,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100 °С в течение 18 ч под атмосферой CO (3 МПа). Затем реакционную смесь фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **3-5** (630 мг, 72% выход) в виде бесцветного масла.

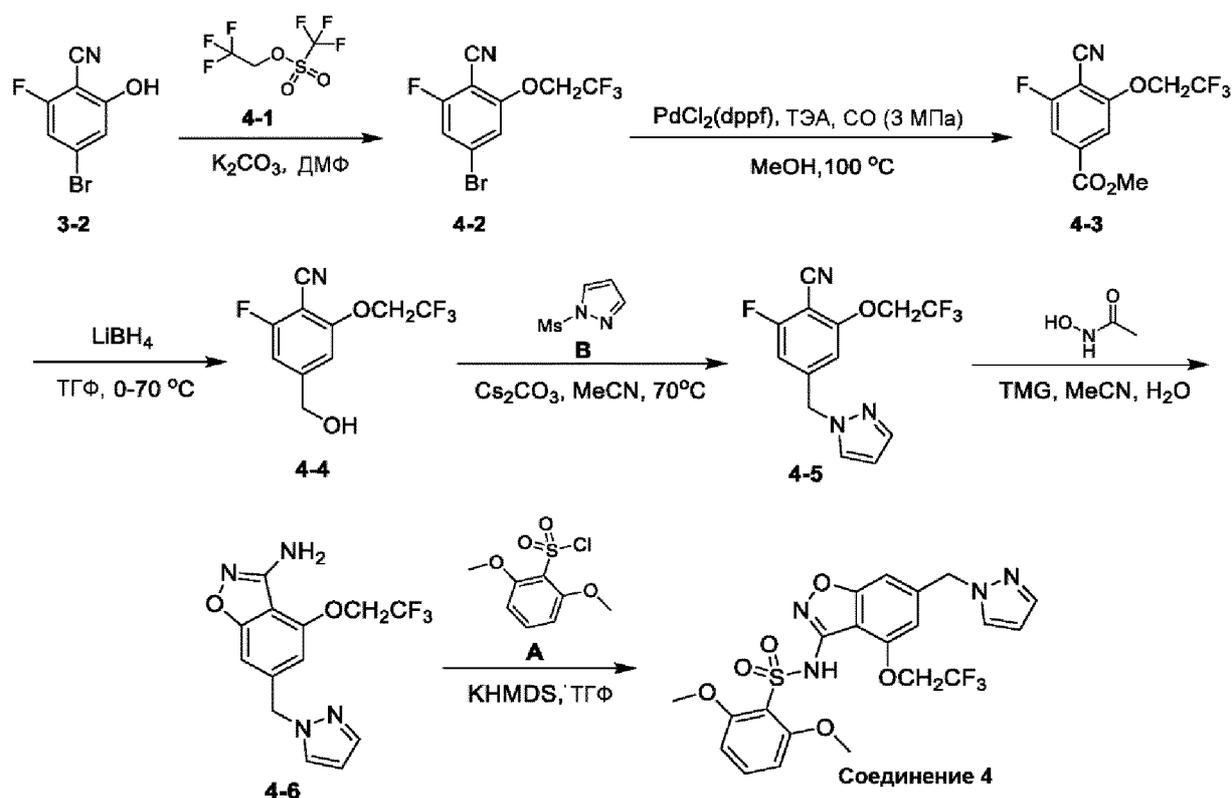
[0446] Стадия 4: К раствору **3-5** (630 мг, 2,58 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют  $\text{LiBH}_4$  (170 мг, 7,74 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают при  $70^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **3-6** (380 мг, 68% выход) в виде зеленого масла.

[0447] Стадия 5: К раствору **3-6** (380 мг, 1,76 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляют **Соединение В** (308 мг, 2,11 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (688 мг, 2,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $70^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **3-7** (220 мг, 47% выход) в виде оранжевого масла. ЖХМС: 268,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0448] Стадия 6: К раствору **3-7** (220 мг, 0,82 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляют N-гидроксиацетамид (185 мг, 2,46 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (566 мг, 0,56 ммоль, 4,92 ммоль). Реакцию перемешивают при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **3-8** (150 мг, 47% выход) в виде зеленого твердого вещества. ЖХМС: 281,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0449] Стадия 7: К раствору **3-8** (150 мг, 0,54 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют *t*-BuOK (182 мг, 1,62 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем добавляют **Соединение А** (255 мг, 1,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 3** (22 мг, 9% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 481,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,24 (с, 1H), 7,89 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 7,29 (т,  $J=72$  Гц, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,77 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 6,31 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,75 (с, 6H).  $^{19}\text{F}$  ЯМР: (376 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  -83,46 (с).

**Пример 4: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(2,2,2-трифторэтокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 4)**



[0450] Стадия 1: К раствору **3-2** (3,00 г, 13,95 ммоль) в безводном ДМФ (25 мл) добавляют  $K_2CO_3$  (5,78 г, 41,85 ммоль) и **4-1** (3,017 мл, 20,93 ммоль). Смесь перемешивают при 25 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (60 мл), разбавляют этилацетатом (20 мл x 3), промывают насыщенным NaCl (20 мл x 3), сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **4-2** (3,8 г, 92% выход) в виде белого твердого вещества.

[0451] Стадия 2: К раствору **4-2** (3,8 г, 12,79 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляют ТЭА (3,88 г, 38,38 ммоль, 5,3 мл) и  $Pd(dppf)Cl_2$  (936,02 мг, 1,28 ммоль). Смесь перемешивают при 100 °С в течение 16 ч под атмосферой CO (3 МПа). Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **4-3** (2,9 г, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

[0452] Стадия 3: К раствору **4-3** (2,9 г, 10,58 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляют  $LiBH_4$  (691,03 мг, 31,73 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивают при 70 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **4-4** (1,6 г, 61% выход) в виде белого твердого вещества.

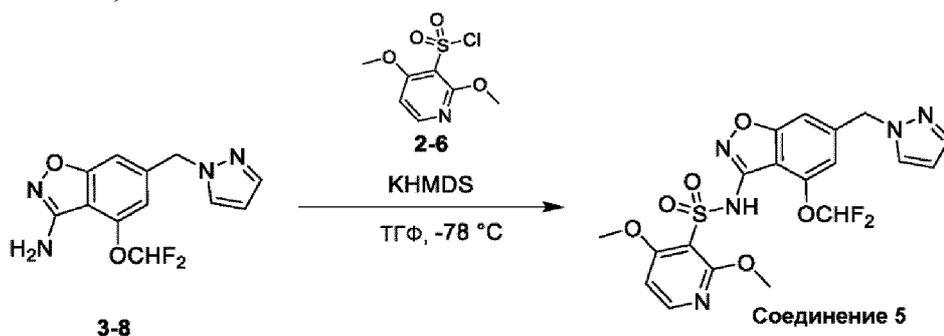
[0453] Стадия 4: К раствору **4-4** (1,6 г, 6,45 ммоль) в АЦН (20 мл) добавляют **Соединение В** (1,13 г, 7,74 ммоль) и  $Cs_2CO_3$  (2,52 г, 7,74 ммоль). Смесь перемешивают при 70 °С в течение 1 ч и затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 300,2  $[M+H]^+$ .

[0454] Стадия 5: К раствору **4-5** (1,2 г, 4,02 ммоль) в АЦН/ $H_2O$  (18 мл/2 мл) добавляют N-гидроксиацетамид (0,739 мл, 12,07 ммоль) и добавляют 1,1,3,3-

тетраметилгуанидин (2,77 г, 24,12 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч и затем концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **4-6** (600 мг, 48% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 313,0 [M+H]<sup>+</sup>.

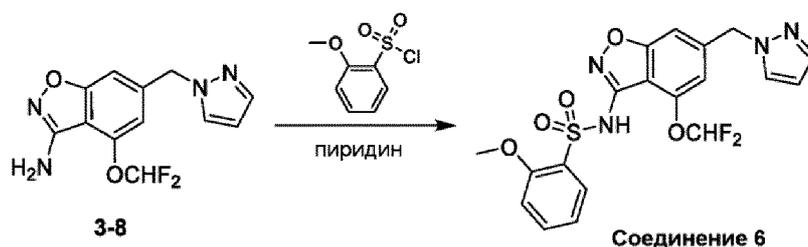
[0455] Стадия 6: К раствору **4-6** (100 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют бис(триметилсилил)амид калия (1,28 мл, 1,28 ммоль, 1 М) при -78°C. Реакцию перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Затем добавляют **Соединение А** (113 мг, 0,481 ммоль) и реакцию перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 4** (50 мг, 30% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 513,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,29 (с, 1H), 7,88 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,65-7,43 (м, 2H), 7,02 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,78 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,31 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,99 (q, *J*=8,6 Гц, 2H), 3,76 (с, 6H).

**Пример 5: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(дифторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксипиридине-3-сульфонамида (Соединение 5)**



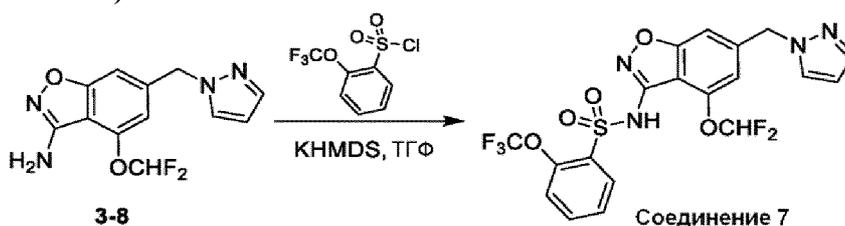
[0456] К раствору **3-8** (90 мг, 0,32 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют KHMDS (0,184 мл, 1,28 ммоль) при -78°C. Эту реакцию смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. **2-6** (114,49 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к смеси, и эту реакцию смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасят Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O и концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 5** (2,68 мг, 2% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: Ву: 1,057 мин; МС m/z (ИЭР): 482,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,74 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,89 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,40-6,70 (м, 4H), 6,31 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,79 (с, 6H).

**Пример 6: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(дифторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамида (Соединение 6)**



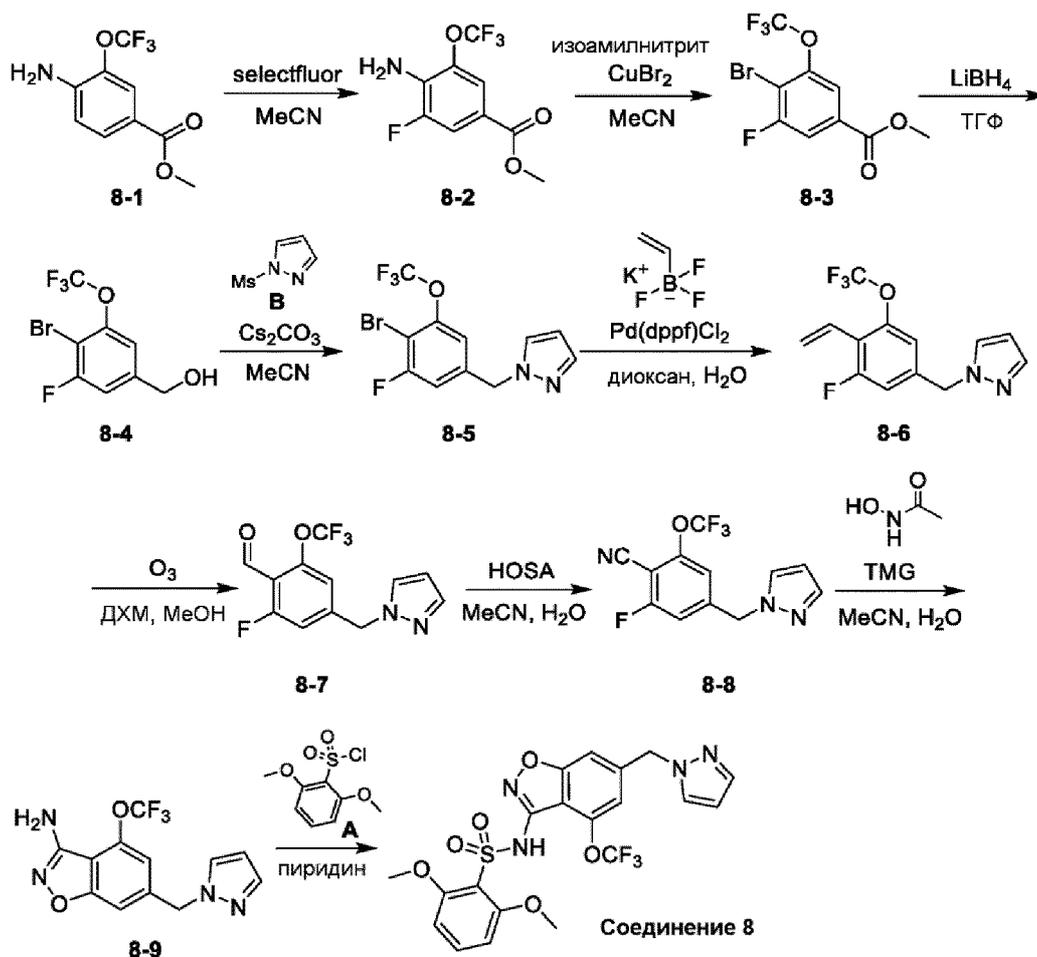
[0457] К раствору **3-8** (100 мг, 0,35 ммоль) в пиридине (10 мл) добавляют 2-метоксибензолсульфонилхлорид (147 мг, 0,71 ммоль). Смесь перемешивают при 120°C в течение 2 ч под N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 6** (38 мг, 8% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 451,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,70 (с, 1H), 7,87 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,79 (дд, *J*=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,63-7,42 (м, 2H), 7,29-6,74 (м, 5H), 6,30 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).

**Пример 7: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(дифторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2-(трифторметокси)бензолсульфонамида (Соединение 7)**



[0458] К раствору **3-8** (120 мг, 0,43 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляют бис(триметилсилил)амид калия (0,39 мл, 1,71 ммоль) при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляют 2-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (168 мг, 0,64 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляют водой (15 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (10 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (10 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 7** (23,0 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 505,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,24 (шс, 1H), 8,07 (т, *J*=77,6 Гц, 1H), 7,99 (дд, *J*=8,0, 2,0 Гц, 1H), 7,86 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,42-7,36 (м, 1H), 7,28 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,29 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H).

**Пример 8: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 8)**



[0459] Стадия 1: К раствору **8-1** (25 г, 106 ммоль) в MeCN (500 мл) добавляют selectfluor (75,3 г, 213 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (500 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (500 мл), сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **8-2** (4,20 г, 16% выход) в виде оранжевого твердого вещества.

[0460] Стадия 2: К раствору **8-2** (1,50 г, 5,93 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют CuBr<sub>2</sub> (1,59 г, 7,11 ммоль) и изопентилнитрит (1,04 мл, 7,70 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) затем добавляют к раствору. После экстракции этилацетатом (50 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением соответствующего **8-3** (800 мг, 46% выход) в виде бесцветного масла.

[0461] Стадия 3: К раствору **8-3** (2,40 г, 7,57 ммоль) в тетрагидрофуране (24 мл) добавляют LiBH<sub>4</sub> (0,49 г, 22,71 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением

**8-4** (1,3 г, 59% выход) в виде бесцветного масла.

[0462] Стадия 4: К раствору **8-4** (1,3 г, 4,50 ммоль) в ацетонитриле (13 мл) добавляют **Соединение В** (0,79 г, 5,40 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,76 г, 5,40 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **8-5** (600 мг, 39% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 339,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0463] Стадия 5: К раствору **8-5** (300 мг, 0,95 ммоль) в диоксане (20 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (3 мл) добавляют винилтрифторборат калия (380 мг, 2,84 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (924 мг, 2,84 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (70 мг, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **8-6** (200 мг, 80% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 287,0 [M+H]<sup>+</sup>.

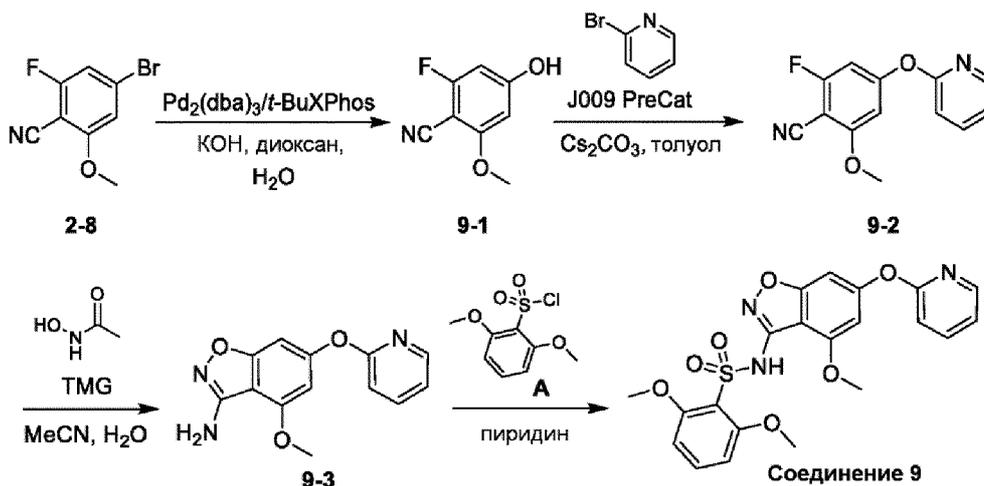
[0464] Стадия 6: А раствор **8-6** (200 мг, 0,76 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и метаноле (1 мл) при -78°C под атмосферой  $\text{O}_3$  в течение 10 мин. Диметилсульфид (5 мл) затем добавляют к раствору. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **8-7** (150 мг, 74% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: 289,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0465] Стадия 7: К раствору **8-7** (150 мг, 0,56 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (10 мл) добавляют гидроксиламин-О-сульфоновую кислоту (191 мг, 1,68 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при 80°C в течение 24 ч. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (20 мл), сушат с безводным сульфатом натрия и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением соответствующего **8-8** (30 мг, 20% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: 286,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0466] Стадия 8: К раствору **8-8** (30 мг, 0,11 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавляют N-гидроксиацетамид (24 мг, 0,32 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (73 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **8-9** (20 мг, 64% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: 299,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0467] Стадия 9: К раствору **8-9** (20 мг, 0,07 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляют 2,6-диметоксибензолсульфонилхлорид (32 мг, 0,13 ммоль). Реакцию перемешивают при 120°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 8** (1,5 мг, 4% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 499,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7,88 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,18 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,56 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,30 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 3,54 (с, 6H).

**Пример 9: Синтез 2,6-диметокси-N-(4-метокси-6-(пиридин-2-илоху)бензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида (Соединение 9)**



[0468] Стадия 1: К раствору **2-8** (2,00 г, 8,69 ммоль) добавляют *t*-BuXPhos (1,11 г, 2,61 ммоль), KOH (1,46 г, 26,08 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (1,46 г, 26,08 ммоль) в диоксане (15 мл) и H<sub>2</sub>O (15 мл). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 5 ч под N<sub>2</sub>. Добавляют воду (30 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли (15 мл), сушат с безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **9-1** (1,3 г, 89% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: 168,1 [M+H]<sup>+</sup>.

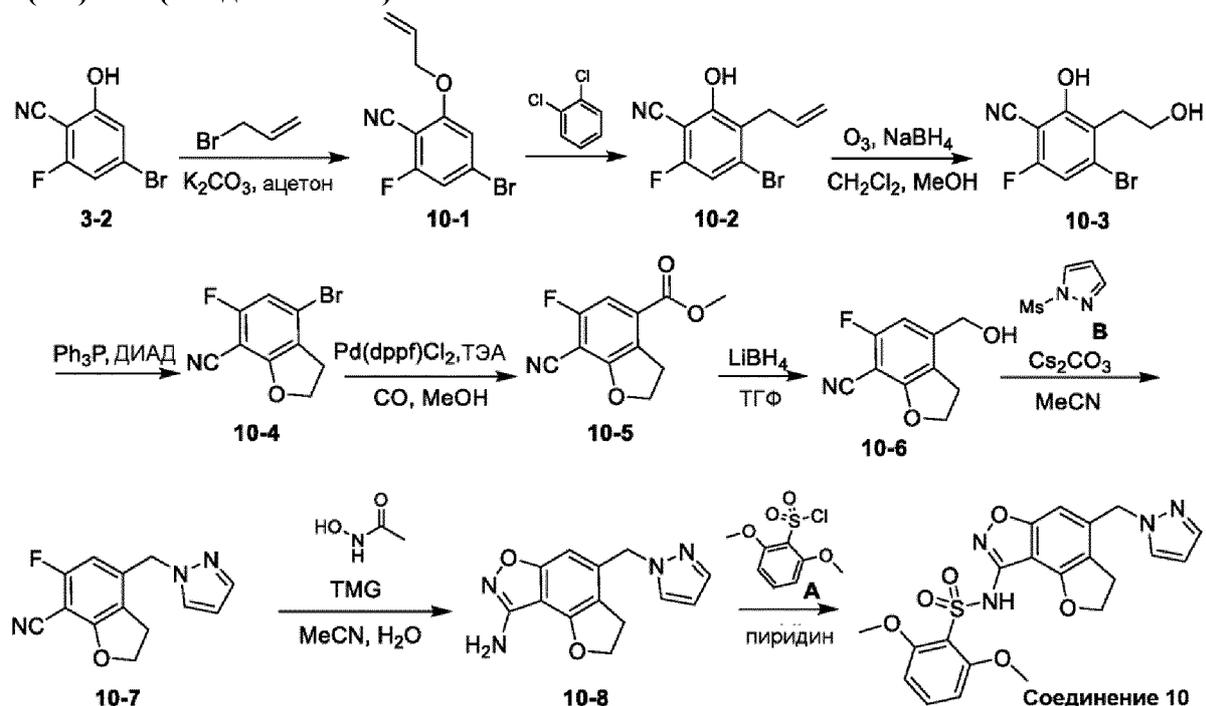
[0469] Стадия 2: К смеси **9-1** (200 мг, 1,20 ммоль) и 2-бромпиридина (0,344 мл, 3,59 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (390 мг, 1,20 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (2 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 24 ч. Затем к смеси добавляют воду (10 мл). После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **9-2** (230 мг, 79% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 245,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0470] Стадия 3: К смеси **9-2** (230 мг, 0,94 ммоль), N-гидроксиацетида (141 мг, 1,88 ммоль) и воды (0,5 мл) в MeCN (5 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (0,24 мл, 1,88 ммоль). Смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч. К смеси добавляют воду (10 мл). После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **9-3** (180 мг, 74% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: 258,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0471] Стадия 4: К смеси **9-3** (30 мг, 0,12 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляют 2,6-диметоксибензолсульфонилхлорид (27,60 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивают при 120°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта, который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 9** (14 мг, 26% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 458,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,08 (с, 1H), 8,20

(д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,92-7,88 (м, 1H), 7,48 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,21-7,18 (м, 1H), 7,11 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,78 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,65 (с, 1H), 3,87 (с, 3H), 3,78 (с, 6H).

**Пример 10: Синтез 7-хлор-1-(2-хлорфенил)-4-(проп-2-ин-1-иламино)хиназолин-2(1H)-она (Соединение 10)**



[0472] Стадия 1: К смеси **3-2** (2,0 г, 9,26 ммоль) и 3-бромпроп-1-ена (1,21 мл, 13,89 ммоль) в ацетоне (30 мл) добавляют карбонат калия (3,8 г, 27,78 ммоль). Смесь перемешивают при  $25^\circ C$  в течение 16 ч. Затем добавляют воду (30 мл). После экстракции этилацетатом (50 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным  $Na_2SO_4$  и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **10-1** (1,2 г, 51% выход) в виде белого твердого вещества.

[0473] Стадия 2: Реакционную смесь **10-1** (1,2 г, 4,69 ммоль) в 1,2-дихлорбензоле (12 мл) перемешивают при  $180^\circ C$  в течение 16 ч под  $N_2$ . Затем добавляют воду (30 мл). После экстракции этилацетатом (50 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли и сушат над безводным  $Na_2SO_4$  и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **10-2** (0,6 г, 50%) в виде белого твердого вещества.

[0474] Стадия 3: **10-2** (3,1 г, 12,11 ммоль) растворяют в ДХМ (30 мл) и MeOH (30 мл). Раствор охлаждают до  $-78^\circ C$  и обрабатывают  $O_3$  до сохранения бледно-голубого цвета.  $O_2$  барботируют через смесь в течение 5 мин, затем медленно добавляют  $NaBH_4$  (920 мг, 24,22 ммоль). Смесь медленно нагревают до комнатной температуры в течение более 15 мин. Смесь разбавляют этилацетатом (30 мл) и промывают 1N HCl (50 мл), насыщ.  $NaHCO_3$  (50 мл) и насыщенным раствором соли. Органический раствор сушат над  $Na_2SO_4$  и фильтруют. Фильтрат концентрируют с получением **10-3** (1,78 г, 57% выход) в виде

коричневого масла. ЖХМС: 258,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0475] Стадия 4: К смеси **10-3** (1,78 г, 6,86 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (2,70 г, 10,28 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют ДИАД (2,04 мл, 10,28 ммоль). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 0,5 ч. Затем добавляют воду (30 мл). После экстракции этилацетатом (50 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **10-4** (1,2 г, 72% выход) в виде белого твердого вещества.

[0476] Стадия 5: К смеси **10-4** (0,06 г, 0,25 ммоль) и ТЭА (0,052 мл, 0,37 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляют Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0,02 г, 0,02 ммоль). Смесь перемешивают при 70 °С под СО (3 МПа) атмосферой в течение 16 ч. Затем добавляют воду (5 мл). После экстракции этилацетатом (10 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **10-5** (30 мг, 54% выход) в виде белого твердого вещества.

[0477] Стадия 6: К смеси **10-5** (0,42 г, 1,90 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляют LiBH<sub>4</sub> (0,08 г, 3,80 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивают при 70 °С в течение 2 ч. Добавляют воду (10 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (10 мл x 3), промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют с получением **10-6** (360 мг, 98% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: 194,0 [M+H]<sup>+</sup>.

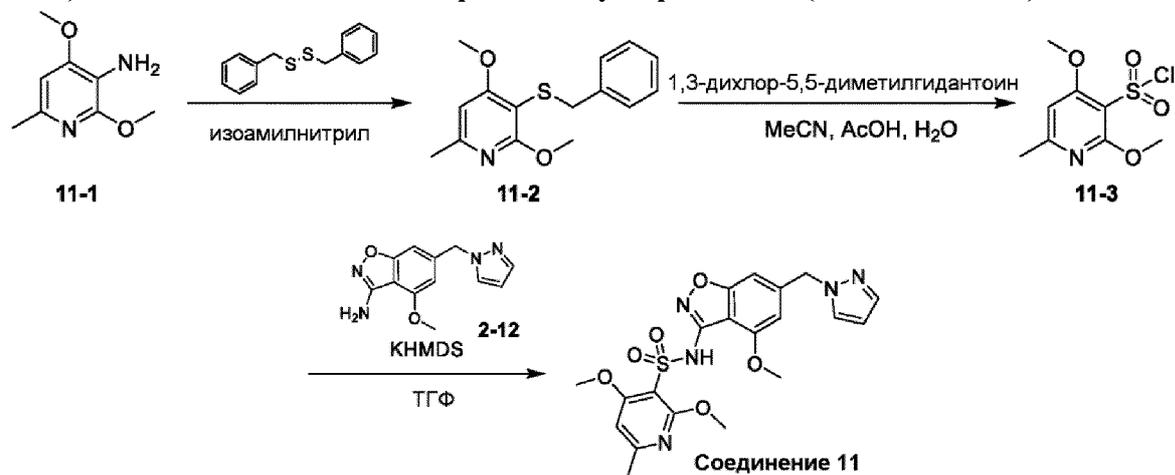
[0478] Стадия 7: К смеси **10-6** (0,18 г, 0,93 ммоль), **Соединения В** (0,16 г, 1,12 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,36 г, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70 °С в течение 2 ч. Затем добавляют воду (30 мл). После экстракции этилацетатом (50 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **10-7** (110 мг, 36% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 243,9 [M+H]<sup>+</sup>.

[0479] Стадия 8: К смеси **10-7** (55 мг, 0,23 ммоль), N-гидроксиацетамида (51 мг, 0,68 ммоль) и воды (0,1 мл) в MeCN (0,9 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (0,18 мл, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60 °С в течение 16 ч. Затем добавляют воду (10 мл). После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **10-8** (20 мг, 33% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: 257,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0480] Стадия 9: К смеси **10-8** (20 мг, 0,078 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляют **Соединение А** (37 мг, 0,156 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 120 °С в течение 1,5 ч и затем концентрируют. Полученный остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 10** (1,0 мг, 3% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС:

457,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,26 (с, 1H), 7,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,4 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,41 (с, 1H), 6,28 (т, J=2,0 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,66 (т, J=8,8 Гц, 2H), 3,61 (с, 6H), 3,06 (т, J=8,8 Гц, 2H).

**Пример 11: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметокси-6-метилпиридин-3-сульфонамида (Соединение 11)**

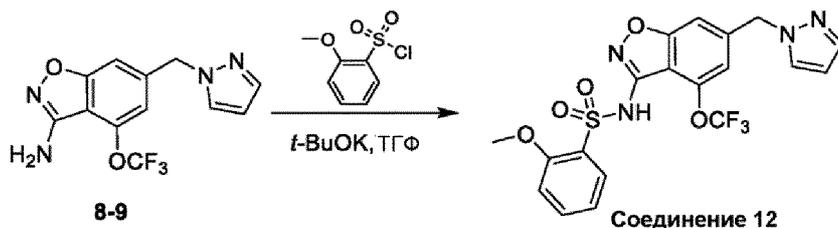


[0481] Стадия 1: К смеси **11-1** (10,0 г, 59,5 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляют дибензилдисульфид (29,3 г, 119 ммоль) и L(+)-аскорбиновую кислоту (5,24 г, 29,8 ммоль). Затем изоамилнитрит (25,8 г, 220 ммоль) добавляют к этой реакционной смеси при 0°C и реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 12 ч. Эту реакционную смесь концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **11-2** (4,4 г, 27% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: 276,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0482] Стадия 2: К смеси **11-2** (1,00 г, 3,63 ммоль) в MeCN (20 мл), AcOH (2,5 мл) и воде (5 мл) добавляют 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (858 мг, 4,36 ммоль) при -15°C. Эту реакционную смесь нагревают до 25°C при перемешивании в течение 1 ч. К смеси добавляют воду (10 мл). После экстракции ДХМ (20 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **11-3** (660 мг, 72% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 251,9 [M+H]<sup>+</sup>.

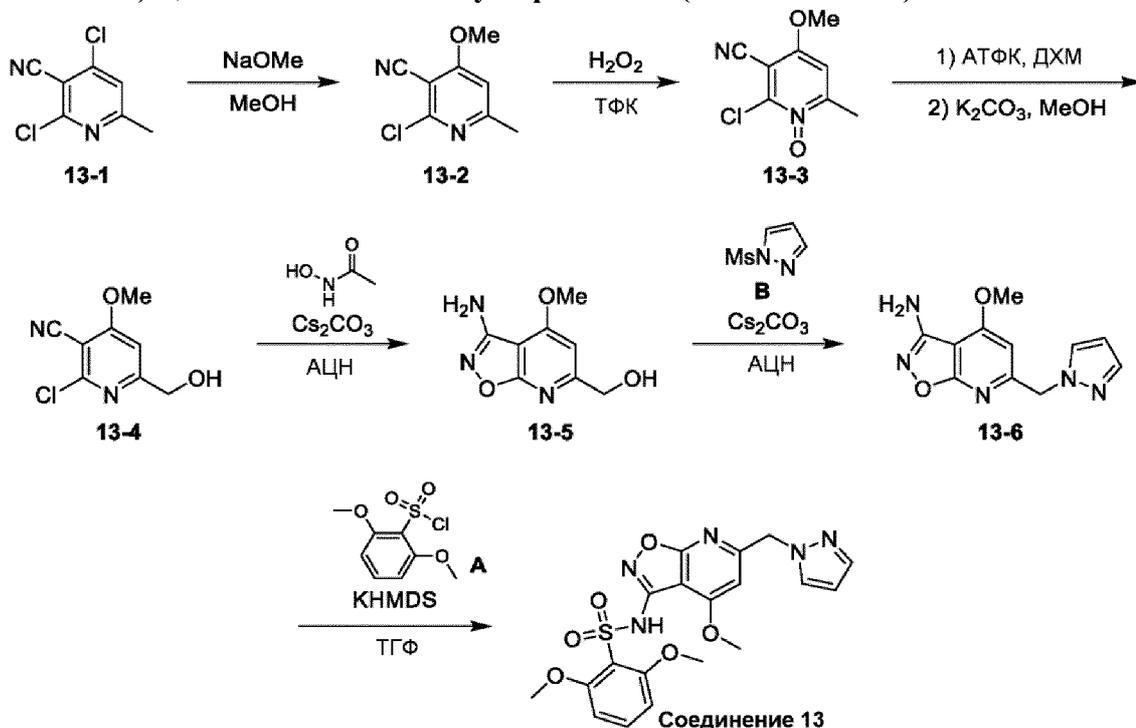
[0483] Стадия 3: К смеси **2-12** (18 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,15 мл, 0,15 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. **11-3** (29 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси, и эту реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 11** (5 мг, 15% выход). ЖХМС: 460,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,73-6,60 (м, 3H), 6,27 (т, J=2,0 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,71 (с, 6H), 2,31 (с, 3H).

**Пример 12: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(трифторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамида**

**(Соединение 12)**

[0484] Стадия 1: К смеси **8-9** (20 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют *t*-BuOK (21 мг, 0,20 ммоль) при 0°C и смесь перемешивают при этой температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляют 2-метоксибензолсульфонилхлорид (21 мг, 0,10 ммоль) и эту реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 12** (2 мг, 6% выход). ЖХМС: 469,1 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 13: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метоксиизоксазол[5,4-b]пиридин-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 13)**



[0485] Стадия 1: К раствору **13-1** (10,0 г, 53,5 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляют NaOMe (5,78 г, 107 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 40°C в течение 5 ч под N<sub>2</sub>. Добавляют воду (100 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (200 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением **13-2** (5,0 г, 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 183,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0486] Стадия 2: К раствору **13-2** (2,1 г, 11,5 ммоль) в ТФК (25 мл) добавляют H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (3,91 г, 34,5 ммоль, 30%). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Добавляют воду (50 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **13-3** (1,6 г, 70%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 199,0 [M+H]<sup>+</sup>.

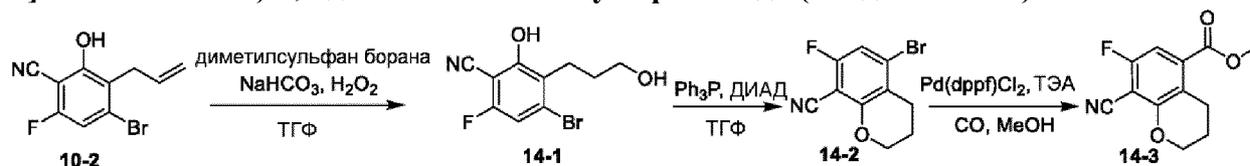
[0487] Стадия 3: К раствору **13-3** (900 мг, 4,5 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляют АТФК (2,86 г, 22,7 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Эту реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. К этому остатку добавляют MeOH (10 мл) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,13 г, 22,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Добавляют воду (20 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **13-4** (280 мг, 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 199,3 [M+H]<sup>+</sup>.

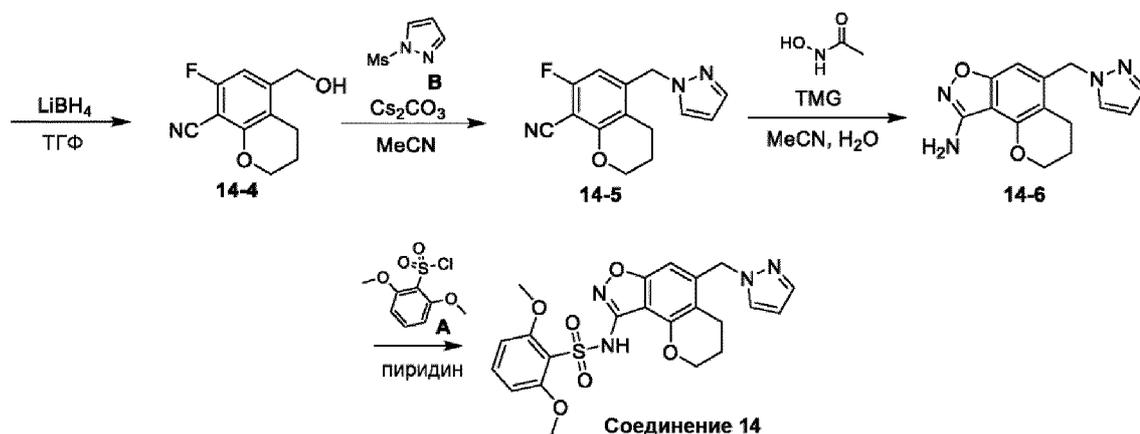
[0488] Стадия 4: К раствору **13-4** (280 мг, 1,41 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляют N-гидроксиацетамид (318 мг, 4,23 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,38 г, 4,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 3 ч. Эту реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **13-5** (150 мг, 54%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 196,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0489] Стадия 5: К раствору **13-5** (150 мг, 0,77 ммоль) в MeCN (4 мл) добавляют **B** (135 мг, 0,923 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (301 мг, 0,923 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **13-6** (28 мг, 8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 246,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0490] Стадия 6: К смеси **13-6** (20 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,12 мл, 0,12 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. **A** (28,9 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси, и эту реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 13** (5 мг, 13% выход). ЖХМС: 446,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,29 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,23 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,60 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 6,49 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 3,87 (с, 3H), 3,58 (с, 6H).

**Пример 14: Синтез N-(5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 14)**





[0491] Стадия 1: К раствору **10-2** (10,0 г, 39,1 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляют диметилсульфан бора (3,26 г, 43,0 ммоль) при 0°C и перемешивают в течение 1 ч. Затем 30% перекись водорода (50 мл) и водный NaHCO<sub>3</sub> (3,28 г, 39,1 ммоль) добавляют по каплям при 5°C. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем смесь подкисляют до pH ~2 2М HCl и экстрагируют этилацетатом (200 мл x 3). Объединенную органическую фазу сушат над сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **14-1** (6,8 г, 64% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 273,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0492] Стадия 2: К смеси **14-1** (6,83 г, 25,0 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (7,22 г, 27,5 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляют ДИАД (6,16 мл, 35,0 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Добавляют воду (60 мл). После экстракции этилацетатом (50 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **14-2** (4,0 г, 64% выход) в виде белого твердого вещества.

[0493] Стадия 3: К смеси **14-2** (4,0 г, 15,8 ммоль) и ТЭА (6,5 мл, 47,3 ммоль) в MeOH (40 мл) добавляют Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,2 г, 1,6 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C под CO (3 МПа) атмосферой в течение 16 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **14-3** (2,1 г, 55% выход) в виде белого твердого вещества.

[0494] Стадия 4: К смеси **14-3** (2,05 г, 8,72 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляют LiBH<sub>4</sub> (576 мг, 26,2 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Добавляют воду (30 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **14-4** (1,52 г, 84% выход) в виде бесцветного масла. ЖХМС: 208,2 [M+H]<sup>+</sup>.

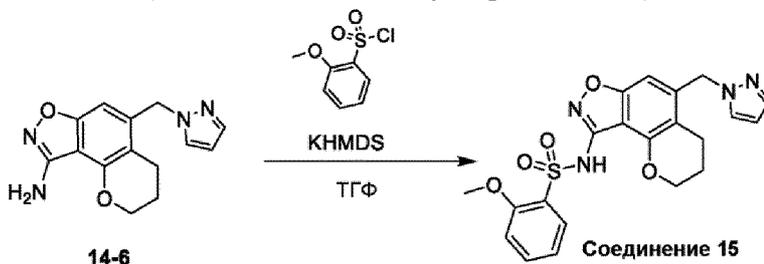
[0495] Стадия 5: К смеси **14-4** (1,52 г, 7,34 ммоль), **Соединения В** (1,28 г, 8,81 ммоль) в MeCN (15 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,87 г, 8,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 2 ч. Добавляют воду (50 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл

х 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют с получением неочищенного продукта который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **14-5** (1,56 г, 82% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 258,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0496] Стадия 6: К смеси **14-5** (1,56 г, 6,07 ммоль), N-гидроксиацетамида (1,36 г, 18,21 ммоль) и воды (1,5 мл) в MeCN (15 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (4,2 мл, 36,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $60^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. Добавляют воду (20 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют с получением неочищенного продукта, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **14-6** (1,22 г, 75% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: 271,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

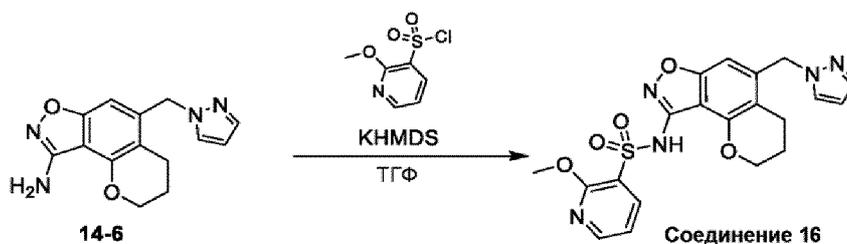
[0497] Стадия 7: К смеси **14-6** (50 мг, 0,19 ммоль) в пиридине (3 мл) добавляют **A** (109 мг, 0,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $120^\circ\text{C}$  в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 14** (5,1 мг, 2% выход). ЖХМС: 471,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,42 (с, 1H), 7,78 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 2H), 6,77 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,43 (с, 1H), 6,31 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,26 (т,  $J=4,8$  Гц, 2H), 3,78 (с, 6H), 2,69 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H).

**Пример 15: Синтез N-(5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)-2-метоксибензолсульфонамида (Соединение 15)**



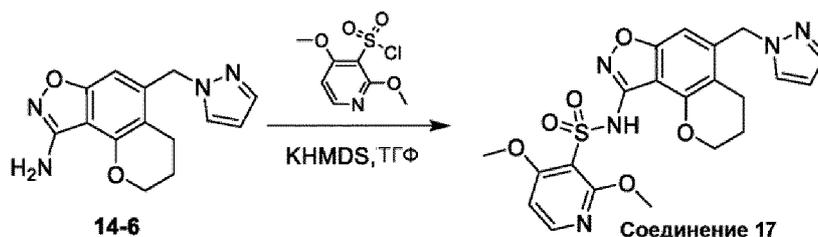
[0498] Стадия 1: К смеси **14-6** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,17 мл, 0,17 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют 2-метоксибензолсульфонилхлорид (46 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 15** (13 мг, 27% выход). ЖХМС: 441,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,96 (с, 1H), 7,85-7,73 (м, 2H), 7,69-7,58 (м, 1H), 7,51 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,21 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,10 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,45 (с, 1H), 6,31 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,19 (т,  $J=5,0$  Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,69 (т,  $J=6,2$  Гц, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H).

**Пример 16: Синтез N-(5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)-2-метоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 16)**



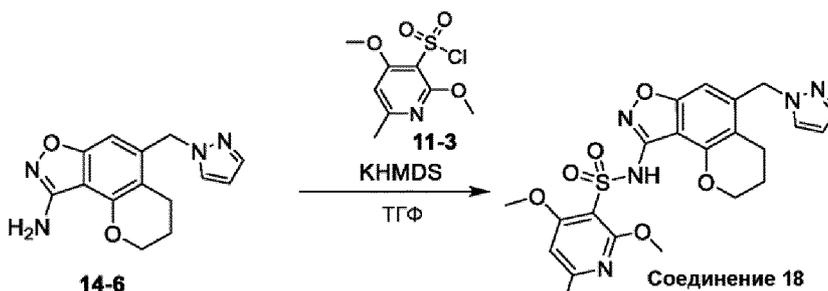
[0499] К смеси **14-6** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,22 мл, 0,22 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют 2-метоксипиридин-3-сульфонилхлорид (39 мг, 0,19 ммоль). Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 16** (17 мг, 35% выход). ЖХМС: 442,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,67 (с, 1H), 8,44-8,32 (м, 1H), 8,19-8,11 (м, 1H), 7,77 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,20-7,09 (м, 1H), 6,44 (с, 1H), 6,31 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,10 (т,  $J=5,0$  Гц, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,67 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H).

**Пример 17: Синтез N-(5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 17)**



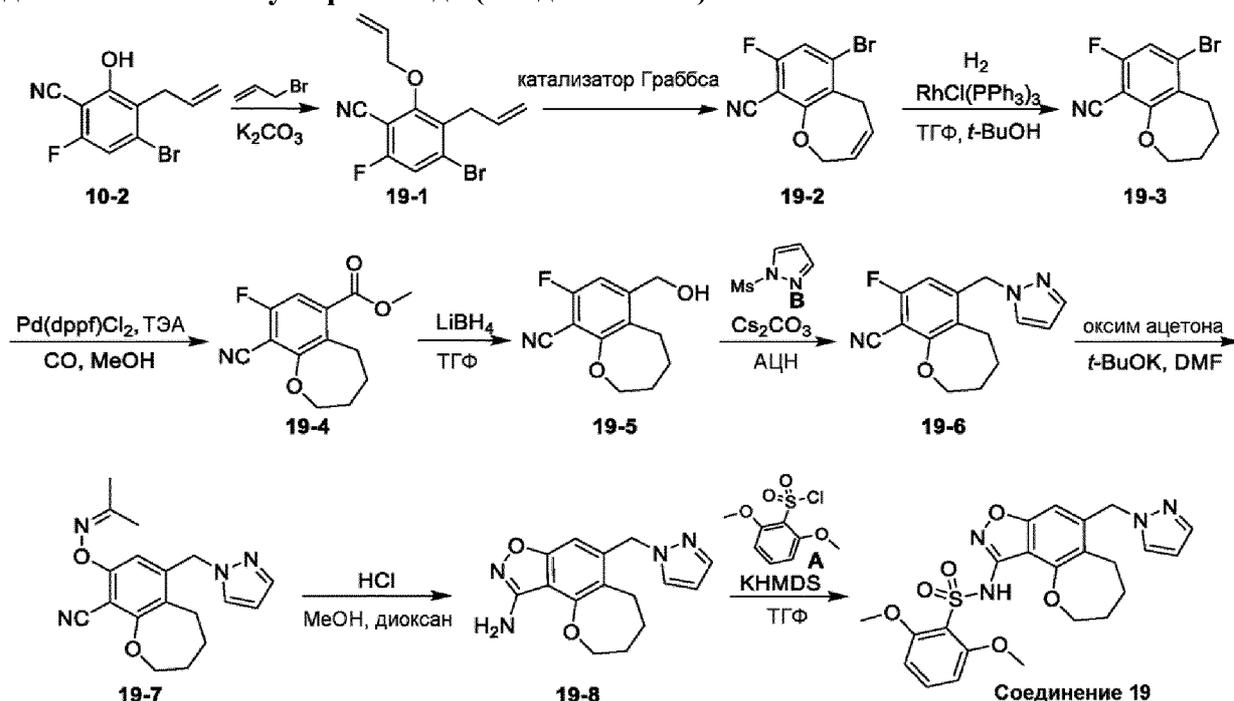
[0500] К смеси **14-6** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,2 мл, 0,20 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. 2,4-диметоксипиридин-3-сульфонилхлорид (31 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси, и эту реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 17** (7 мг, 4% выход). ЖХМС: 472,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,12 (шс, 1H), 8,20 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,79 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,90 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,32 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,18 (т,  $J=5,0$  Гц, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,69 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 2,06-1,95 (м, 2H).

**Пример 18: Синтез N-(5-((1H-пиразол-1-ил)метил)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)-2,4-диметокси-6-метилпиридин-3-сульфонамида (Соединение 18)**



[0501] К смеси **14-6** (20 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют КНМДС (0,11 мл, 0,11 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют **11-3** (22 мг, 0,09 ммоль). Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 18** (5 мг, 15% выход). ЖХМС: 486,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,80 (с, 1H), 7,78 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,42 (с, 1H), 6,31 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,21 (т, *J*=4,8 Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,69 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,04-1,94 (м, 2H).

**Пример 19: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2,3,4,5,9,10-гексагидрооксепино[3',2':5,6]бензо[1,2-d]изоксазол-10-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 19)**



[0502] Стадия 1: К смеси **10-2** (2,5 г, 10 ммоль) и 3-бромпроп-1-ена (1,8 г, 15 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляют карбонат калия (4,1 г, 30 ммоль). Смесь перемешивают при  $70^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляют воду (30 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **19-1** (1,6 г, 54% выход) в виде белого твердого вещества.

[0503] Стадия 2: К раствору **19-1** (1,6 г, 5,4 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляют катализатор Граббса 2 поколения (45,8 мг, 0,054 ммоль). Смесь перемешивают при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **19-2** (1,2 г, 83% выход) в виде белого твердого вещества.

[0504] Стадия 3: К раствору **19-2** (1,2 г, 4,47 ммоль) в ТГФ (6 мл) и *t*-BuOH (6 мл) добавляют хлортрис(трифенилфосфин)родий(I) (240 мг, 0,26 ммоль). Смесь перемешивают при  $25^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч под  $\text{H}_2$ . Добавляют воду (20 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом

(50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **19-3** (700 мг, 58% выход) в виде белого твердого вещества.

[0505] Стадия 4: К раствору **19-3** (700 мг, 2,59 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (10 мл) добавляют  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (189 мг, 0,26 ммоль) и ТЭА (785 мг, 7,77 ммоль). Смесь перемешивают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч под  $\text{CO}$ . Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **19-4** (300 мг, 46% выход) в виде желтого твердого вещества.

[0506] Стадия 5: К раствору **19-4** (300 мг, 1,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют  $\text{LiBH}_4$  (79 мг, 3,6 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Эту реакционную смесь перемешивают при  $40^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Затем добавляют воду (20 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **19-5** (150 мг, 56% выход) в виде желтого твердого вещества.

[0507] Стадия 6: К раствору **19-5** (150 мг, 0,56 ммоль) в  $\text{MeCN}$  (10 мл) добавляют  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (218 мг, 0,67 ммоль) и **соединение В** (90 мг, 0,61 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при  $70^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Затем добавляют воду (20 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **19-6** (80 мг, 52% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 272,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

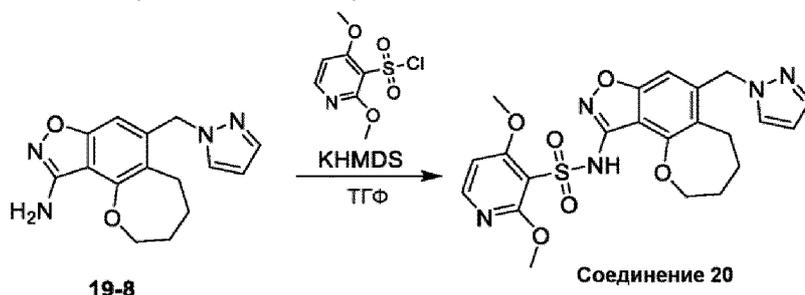
[0508] Стадия 7: К раствору **19-6** (80 мг, 0,29 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют  $t\text{-BuOK}$  (38 мг, 0,34 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляют оксим ацетона (25 мг, 0,34 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляют воду (20 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (30 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **19-7** (60 мг, 63% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 325,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0509] Стадия 8: К раствору **19-7** (60 мг, 0,18 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) добавляют 4М  $\text{HCl}$  в диоксане (5 мл). Эту реакционную смесь перемешивают при  $25^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **19-8** (40 мг, 78% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 285,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0510] Стадия 9: К раствору **19-8** (40 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют  $\text{KNMDS}$  (0,2 мл 0,2 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют **А** (66 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 19** (11 мг, 16% выход). ЖХМС: 485,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,63 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57-7,41 (м, 2H), 6,84-6,77 (м, 2H), 6,77 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,50

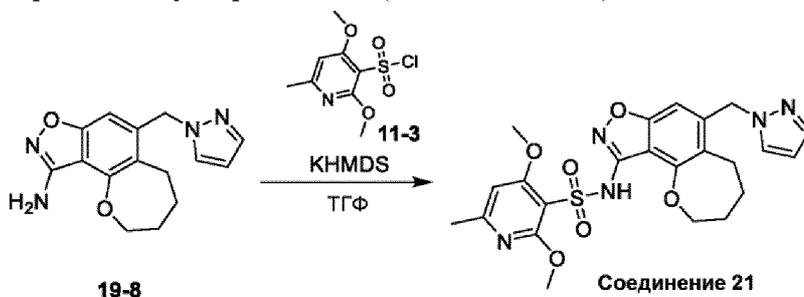
(с, 2H), 4,21-4,03 (м, 2H), 3,78 (с, 6H), 2,90-2,79 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,62-1,50 (м, 2H).

**Пример 20:** Синтез **N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидрооксепино[3',2':5,6]бензо[1,2-d]изоксазол-10-ил)-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 20)**



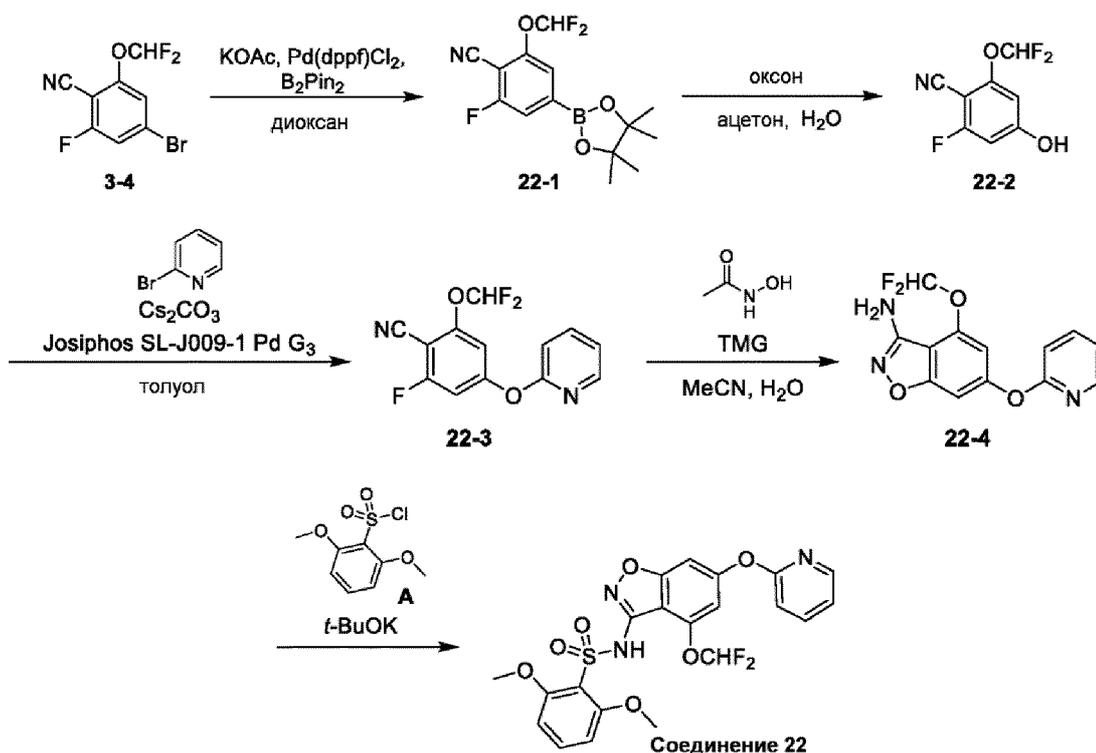
[0511] К раствору **19-8** (40 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КHMDS (0,2 мл, 0,2 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют 2,4-диметоксипиридин-3-сульфонилхлорид (66 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 20** (2 мг, 3% выход). ЖХМС: 486,1  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,13 (с, 1H), 8,23 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,31 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,14-4,07 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 2,85-2,82 (м, 2H), 1,94-1,84 (м, 2H), 1,60-1,48 (м, 2H).

**Пример 21:** Синтез **N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2,3,4,5-тетрагидрооксепино[3',2':5,6]бензо[1,2-d]изоксазол-10-ил)-2,4-диметокси-6-метилпиридин-3-сульфонамида (Соединение 21)**



[0512] К раствору **19-8** (60 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КHMDS (0,30 мл, 0,30 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют **11-3** (106 мг, 0,42 ммоль). Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 21** (2 мг, 2% выход). ЖХМС: 500,2  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,25 (с, 1H), 7,68 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,48 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,63 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,27 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,06-3,97 (м, 2H), 3,69 (с, 6H), 2,84-2,76 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 1,94-1,81 (м, 2H), 1,54-1,43 (м, 2H).

**Пример 22:** Синтез **N-(4-(дифторметокси)-6-(пиридин-2-илоху)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 22)**



[0513] Стадия 1: К раствору **3-4** (10,0 г, 37,59 ммоль) в диоксане (100 мл) добавляют бис(пинаколато)дйбор (11,5 г, 45,11 ммоль), KOAc (7,37 г, 75,19 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,76 г, 3,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 12 ч под N<sub>2</sub>. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением неочищенного продукта **22-1** (11,8 г) в виде коричневого масла, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки.

[0514] Стадия 2: К раствору **22-1** (11,77 г, 37,6 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляют оксон (27,8 г, 45,1 ммоль) в H<sub>2</sub>O (90 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Добавляют воду (50 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (200 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **22-2** (3,8 г, 49,8% выход за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 202,0 [M-H]<sup>-</sup>.

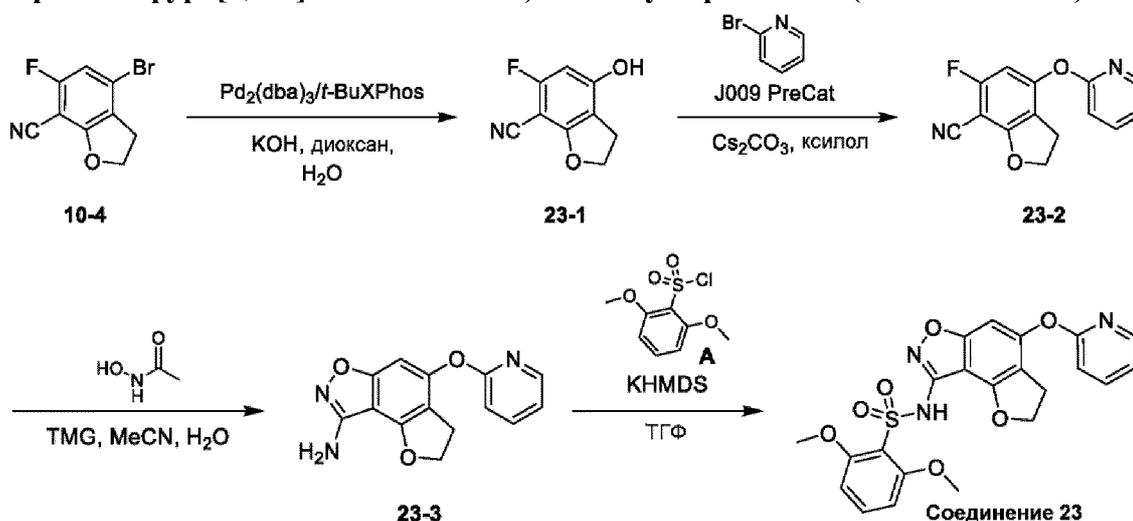
[0515] Стадия 3: К смеси **22-2** (3,80 г, 18,7 ммоль) и 2-бромпиридина (8,87 г, 56,2 ммоль) в толуоле (80 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (18,31 г, 56,2 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (347 мг, 0,38 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **22-3** (3,1 г, 59% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 281,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0516] Стадия 4: К смеси **22-3** (500 мг, 1,78 ммоль), N-гидроксиацетида (402 мг, 5,35 ммоль) в воде (1 мл) и MeCN (9 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (1,17 мл, 10,7 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. К смеси добавляют воду (20 мл). После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат

концентрируют при пониженном давлении и полученный остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **22-4** (350 мг, 67% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 294,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0517] Стадия 5: К смеси **22-4** (80 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляют *t*-BuOK (76,5 мг, 0,68 ммоль) и **A** (96,7 мг, 0,41 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивают при 25°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 22** (16 мг, 12% выход). ЖХМС: 494,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,23 (с, 1H), 8,25-8,17 (м, 1H), 8,01-7,88 (м, 1H), 7,52 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,39 (т, *J*=72,4 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,17 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,79 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 3,78 (с, 6H).

**Пример 23: Синтез 2,6-диметокси-N-(4-(пиридин-2-илоху)-2,3-дигидробензофуоро[7,6-d]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамида (Соединение 23)**



[0518] Стадия 1: К раствору **10-4** (4,0 г, 15,6 ммоль) в диоксане (40 мл) и H<sub>2</sub>O (40 мл) добавляют *t*-BuXPhos (2,0 г, 4,7 ммоль), KOH (2,6 г, 46,9 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,3 г, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 3 ч под N<sub>2</sub>. Реакционную смесь доводят до pH ~ 5-6 водной HCl (1 M). Добавляют воду (30 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **23-1** (2,2 г, 79% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 178,2 [M-H]<sup>-</sup>.

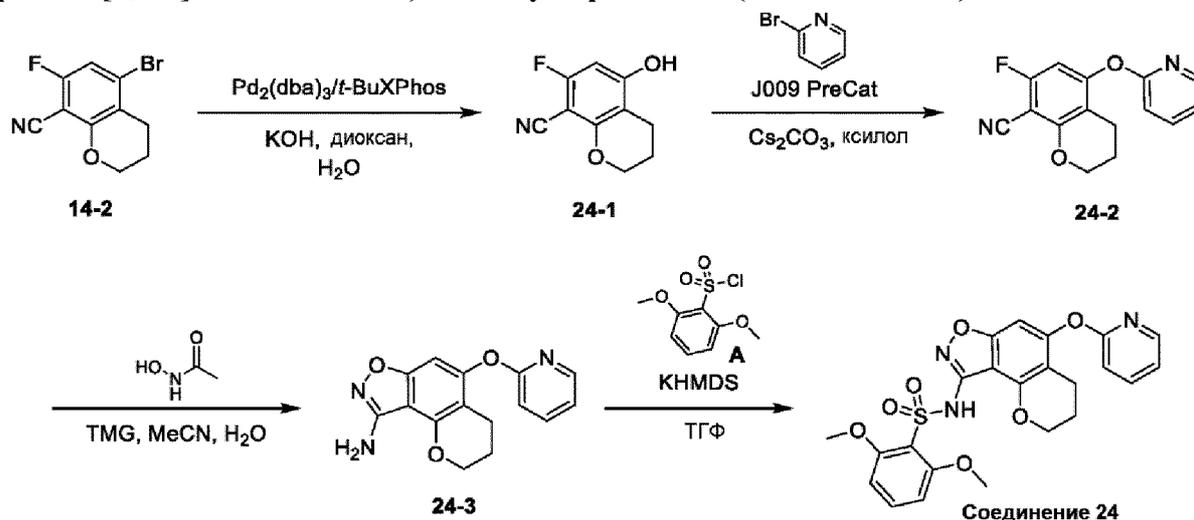
[0519] Стадия 2: К смеси **23-1** (200 мг, 1,12 ммоль) и 2-бромпиридина (0,28 мл, 3,11 ммоль) в ксилоле (5 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,01 мг, 3,11 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (2 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивают при 149°C в течение 12 ч. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **23-2** (50 мг, 19% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 257,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0520] Стадия 3: К смеси **23-2** (50 мг, 0,19 ммоль), N-гидроксиацетида (43 мг, 0,57 ммоль) и воды (0,3 мл) в MeCN (3 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (0,14 мл, 1,14 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. Воду (10 мл) добавляют к смеси.

После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **23-3** (20 мг, 38% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 270,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0521] Стадия 4: К смеси **23-3** (60 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,67 мл, 0,67 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. Добавляют соединение **A** (79 мг, 0,33 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 23** (15 мг, 14% выход). ЖХМС: 470,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,42 (с, 1H), 8,20-8,16 (м, 1H), 7,93-7,87 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,20-7,12 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 6,78 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,71 (т,  $J=8,8$  Гц, 2H), 3,79 (с, 6H), 2,94 (т,  $J=9,0$  Гц, 2H).

**Пример 24: Синтез 2,6-диметокси-N-(5-(пиридин-2-илокси)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)бензолсульфонамида (Соединение 24)**



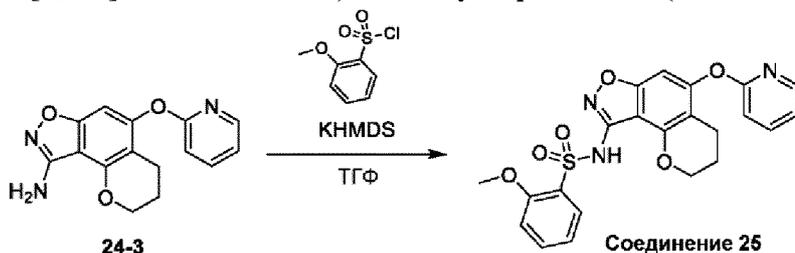
[0522] Стадия 1: К раствору **14-2** (4,0 г, 15,62 ммоль) в диоксане (40 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (40 мл) добавляют  $t\text{-BuXPhos}$  (1,99 г, 4,69 ммоль), KOH (2,63 г, 46,86 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (4,29 г, 4,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 3 ч под  $\text{N}_2$ . Реакционную смесь доводят до pH ~ 5-6 водной HCl (1 M). Добавляют воду (30 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **24-1** (2,6 г, 86% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 192,2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

[0523] Стадия 2: К смеси **24-1** (200 мг, 1,03 ммоль) и 2-бромпиридина (0,28 мл, 3,11 ммоль) в ксилоле (5 мл) добавляют  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,01 мг, 3,11 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (2 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивают при  $149^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **24-2** (100 мг, 35% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 271,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0524] Стадия 3: К смеси **24-2** (100 мг, 0,37 ммоль), N-гидроксиацетамида (83 мг, 1,11 ммоль) и воды (0,3 мл) в MeCN (3 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (0,3 мл, 2,22 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. К смеси добавляют воду (10 мл). После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **24-3** (50 мг, 48% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 284,1 [M+H]<sup>+</sup>.

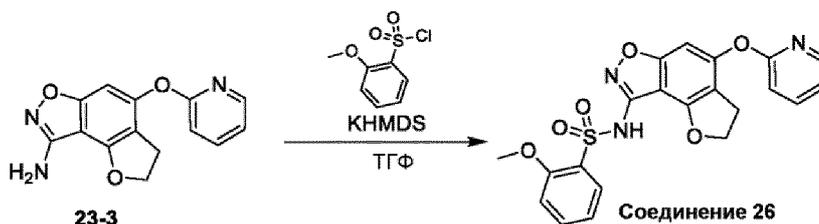
[0525] Стадия 4: К смеси **24-3** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,27 мл, 0,27 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Добавляют **A** (38 мг, 0,16 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 24** (5 мг, 10% выход). ЖХМС: 484,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,52 (с, 1H), 8,16-8,14 (м, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,18-7,15 (м, 1H), 7,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 6,80 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,28-4,21 (м, 2H), 3,81 (с, 6H), 2,51-2,46 (м, 2H), 1,96-1,90 (м, 2H).

**Пример 25: Синтез 2-метокси-N-(5-(пиридин-2-илокси)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)бензолсульфонамида (Соединение 25)**



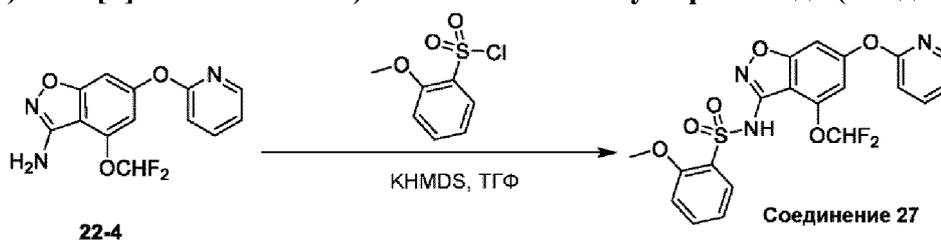
[0526] К смеси **24-3** (60 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,42 мл, 0,42 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. 2-метоксибензолсульфонилхлорид (65 мг, 0,31 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси, и эту реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 25** (19 мг, 20% выход). ЖХМС: 454,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,06 (с, 1H), 8,16-8,12 (м, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,82 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,26-7,20 (м, 1H), 7,18-7,07 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 4,23-4,14 (м, 2H), 3,84 (с, 3H), 2,51-2,45 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H).

**Пример 26: Синтез 2-метокси-N-(4-(пиридин-2-илокси)-2,3-дигидробензофура[7,6-d]изоксазол-8-ил)бензолсульфонамида (Соединение 26)**



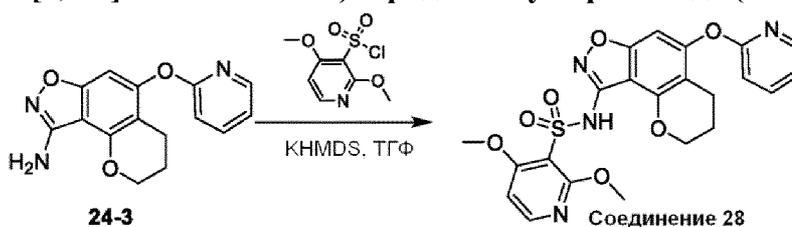
[0527] К смеси **23-3** (60 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (6 мл) добавляют КНМДС (0,45 мл, 0,45 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют 2-метоксибензолсульфонилхлорид (78 мг, 0,38 ммоль). Реакцию перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 26** (12,7 мг, 13% выход). ЖХМС: 440,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,87 (с, 1H), 8,20-8,14 (м, 1H), 7,93-7,85 (м, 1H), 7,79-7,73 (м, 1H), 7,70-7,53 (м, 1H), 7,27-7,15 (м, 2H), 7,14-7,02 (м, 2H), 6,95-6,79 (м, 1H), 4,70 (т,  $J=8,8$  Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,93 (т,  $J=8,8$  Гц, 2H).

**Пример 27: Синтез N-(4-(дифторметокси)-6-(пиридин-2-илокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамида (Соединение 27)**



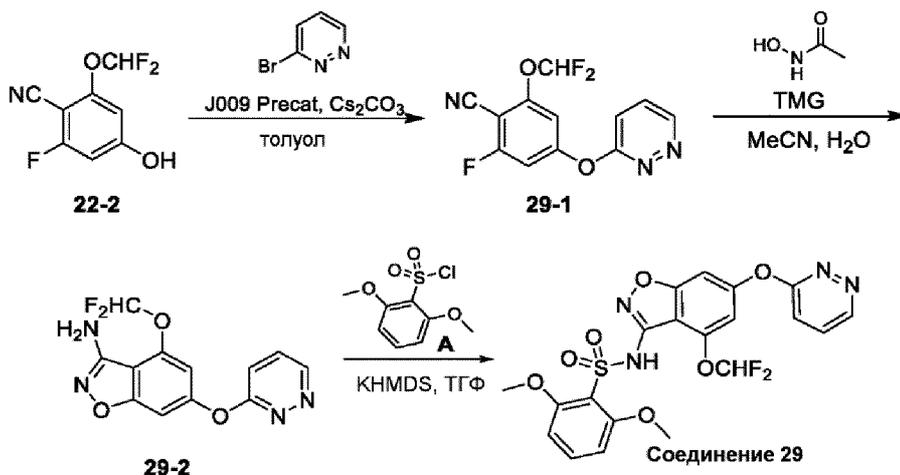
[0528] К смеси **22-4** (70 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,48 мл, 0,48 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Добавляют 2-метоксибензолсульфонилхлорид (84 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 27** (20 мг, 18% выход). ЖХМС: 464,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,72 (с, 1H), 8,22-8,18 (м, 1H), 7,96-7,90 (м, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,39-7,14 (м, 5H), 7,14-7,06 (м, 1H), 6,96-6,91 (м, 1H), 3,79 (с, 3H).

**Пример 28: Синтез 2,4-диметокси-N-(5-(пиридин-2-илокси)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)пиридин-3-сульфонамида (Соединение 28)**



[0529] К смеси **24-3** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,21 мл, 0,21 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. 2,4-диметоксипиридин-3-сульфонилхлорид (30 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси и эту реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 28** (19 мг, 37% выход). ЖХМС: 485,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,15 (с, 1H), 8,24 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 8,18-8,14 (м, 1H), 7,91-7,87 (м, 1H), 7,18-7,15 (м, 1H), 7,10 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,95 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 4,21-4,14 (м, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,87 (с, 3H), 2,51-2,46 (м, 2H), 1,94-1,88 (м, 2H).

**Пример 29: Синтез N-(4-(диформетокси)-6-(пиридазин-3-илокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 29)**

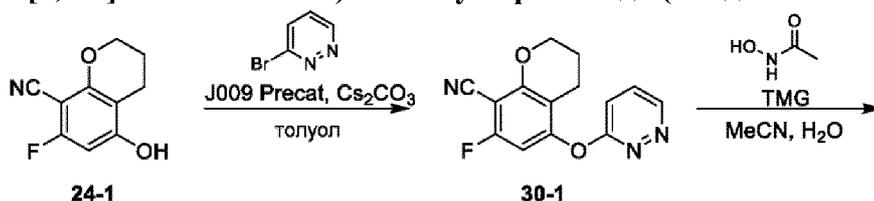


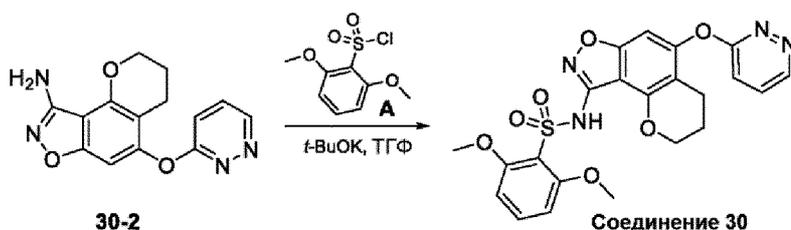
[0530] Стадия 1: К раствору **22-2** (140 мг, 0,69 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют 3-бром-1,2-дiazин (329 мг, 2,07 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (675 мг, 2,07 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (13 мг, 0,014 ммоль). Смесь перемешивают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **29-1** (70 мг, 36% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 282,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0531] Стадия 2: К раствору **29-1** (70 мг, 0,25 ммоль) в MeCN (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) добавляют N-гидроксиацетамид (56 мг, 0,75 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (172 мг, 1,5 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при  $60^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (10 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат с безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **29-2** (35 мг, 48% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 295,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0532] Стадия 3: К раствору **29-2** (35 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,24 мл 0,24 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$  и перемешивают при этой температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляют **A** (42 мг, 0,18 ммоль). Реакцию перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 29** (11 мг, 18% выход). ЖХМС: 495,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 10,29 (с, 1H), 9,10-9,07 (м, 1H), 7,89-7,80 (м, 1H), 7,62-7,50 (м, 3H), 7,40 (т,  $J=72$  Гц, 1H), 7,09 (с, 1H), 6,80 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 3,78 (с, 6H).

**Пример 30: Синтез 2,6-диметокси-N-(5-(пиридазин-3-илокси)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)бензолсульфонамида (Соединение 30)**



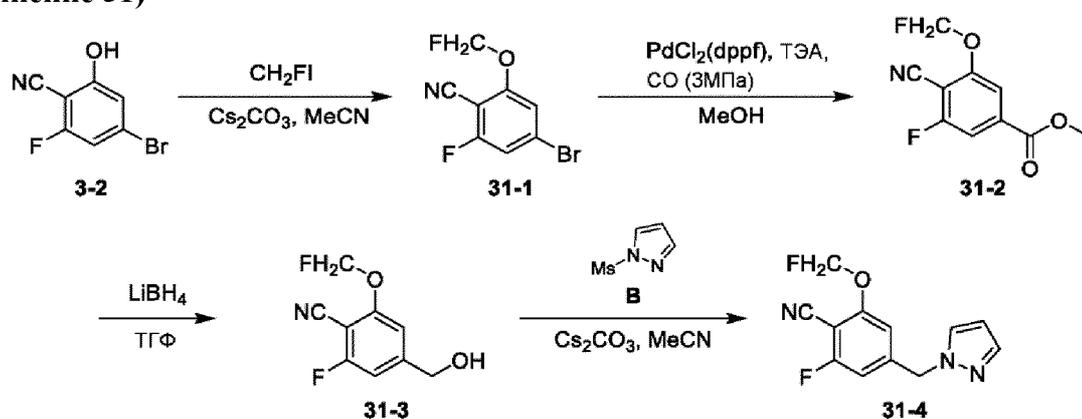


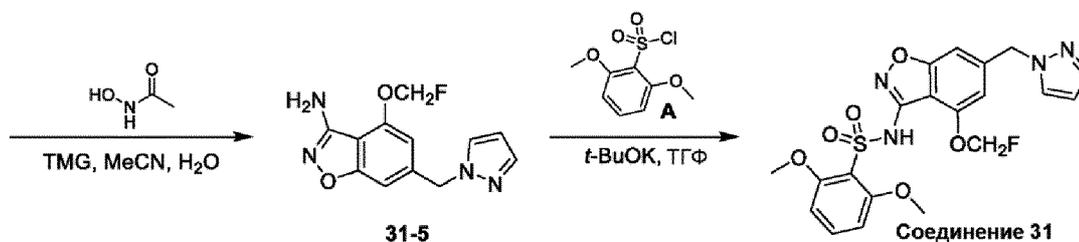
[0533] Стадия 1: К раствору **24-1** (200 мг, 0,99 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют 3-бром-1,2-дiazин (173 мг, 0,99 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (962 мг, 2,95 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (18 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивают при 95°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **30-1** (100 мг, 34% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 272,1 [M+H]<sup>+</sup>

[0534] Стадия 2: К раствору **30-1** (100 мг, 0,37 ммоль) в MeCN (5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляют N-гидроксиацетамид (83 мг, 1,11 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (255 мг, 2,21 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят водой (10 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат с безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **30-2** (30 мг, 27% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 285,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0535] Стадия 3: К раствору **30-2** (20 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют *t*-BuOK (16 мг, 0,14 ммоль) и перемешивают при 0°C в течение 0,5 ч. Затем добавляют **A** (17 мг, 0,07 ммоль). Реакцию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 30** (6,0 мг, 18% выход). ЖХМС: 485,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,58 (шс, 1H), 9,03 (дд, *J*=4,8 Гц, 1,2 Гц 1H), 7,82-7,79 (м, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,79 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,29-4,26 (м, 2H), 3,81 (с, 6H), 2,51-2,46 (м, 2H), 1,97-1,91 (м, 2H).

**Пример 31: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 31)**





[0536] Стадия 1: К раствору **3-2** (5,0 г, 23,15 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляют  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (11,3 г, 34,72 ммоль) и  $\text{CH}_2\text{FI}$  (5,5 г, 34,72 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасят водой (50 мл). Водный слой повторно экстрагируют этилацетатом (100 мл x 3). Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **31-1** (4,7 г, 82% выход) в виде светло-зеленого твердого вещества.

[0537] Стадия 2: К раствору **31-1** (5,18 г, 21,0 ммоль) в MeOH (60 мл) добавляют  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (1,53 г, 2,01 ммоль) и ТЭА (8,75 мл, 62,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 18 ч под атмосферой CO (3 МПа). Затем реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **31-2** (4,47 г, 94% выход) в виде белого твердого вещества.

[0538] Стадия 3: К раствору **31-2** (800 мг, 7,05 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляют  $\text{LiBH}_4$  (155 мг, 14,1 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **31-3** (600 мг, 85% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 198,2 [M-H]<sup>-</sup>.

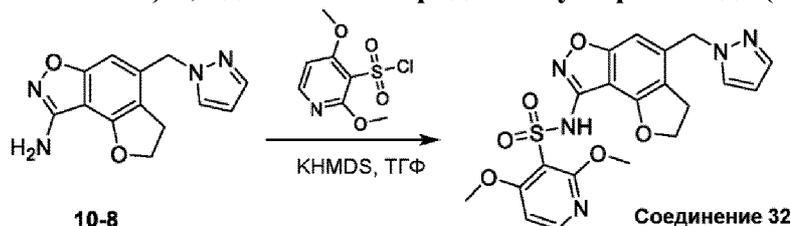
[0539] Стадия 4: К раствору **31-3** (600 мг, 3,02 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) добавляют **Соединение В** (542 мг, 3,62 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,18 г, 3,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **31-4** (550 мг, 73% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 250,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0540] Стадия 5: К раствору **31-4** (500 мг, 2,01 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) добавляют N-гидроксиацетамид (452 мг, 6,03 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (1,39 г, 6,03 ммоль). Реакцию перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **31-5** (280 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 263,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0541] Стадия 6: К раствору **31-5** (50 мг, 0,19 ммоль) в пиридине (2 мл) добавляют **А** (90,0 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 31** (12 мг, 13% выход). ЖХМС: 463,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,05 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,64-7,42 (м, 2H), 7,03 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 6,76 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 6,31 (с, 1H), 5,90 (д,  $J=53,6$  Гц, 2H), 5,48 (с, 2H), 3,74 (с, 6H).

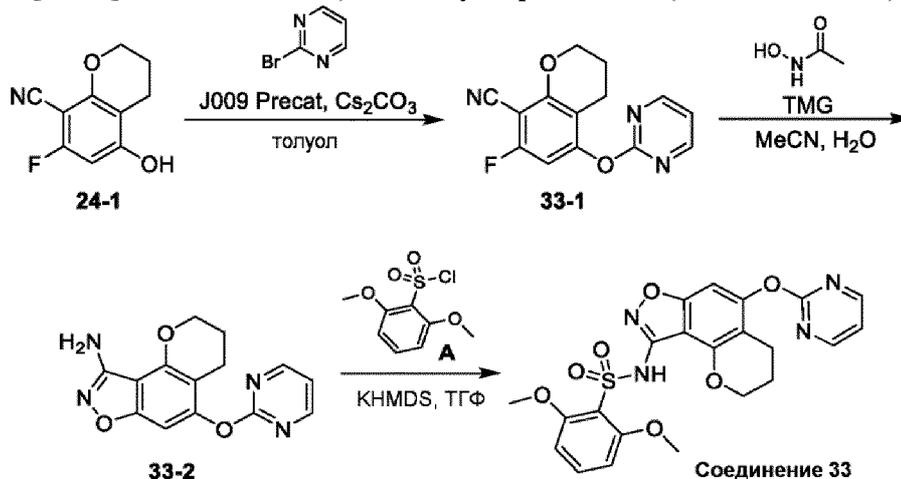
**Пример 32: Синтез N-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)-2,3-дигидробензофура[7,6-**

## d]изоксазол-8-ил)-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 32)



[0542] К смеси **10-8** (30 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,24 мл, 0,24 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. 2,4-диметоксипиридин-3-сульфонилхлорид (47 мг, 0,24 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси и эту реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 32** (2 мг, 4% выход). ЖХМС: 458,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,82 (с, 1H), 8,28-8,07 (м, 1H), 7,82 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,95-6,82 (м, 1H), 6,67 (с, 1H), 6,30 (т,  $J=1,8$  Гц, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,68 (т,  $J=8,8$  Гц, 2H), 3,81 (с, 6H), 3,09 (т,  $J=8,8$  Гц, 2H).

**Пример 33: Синтез 2,6-диметокси-N-(5-(пиримидин-2-илокси)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)бензолсульфонамида (Соединение 33)**



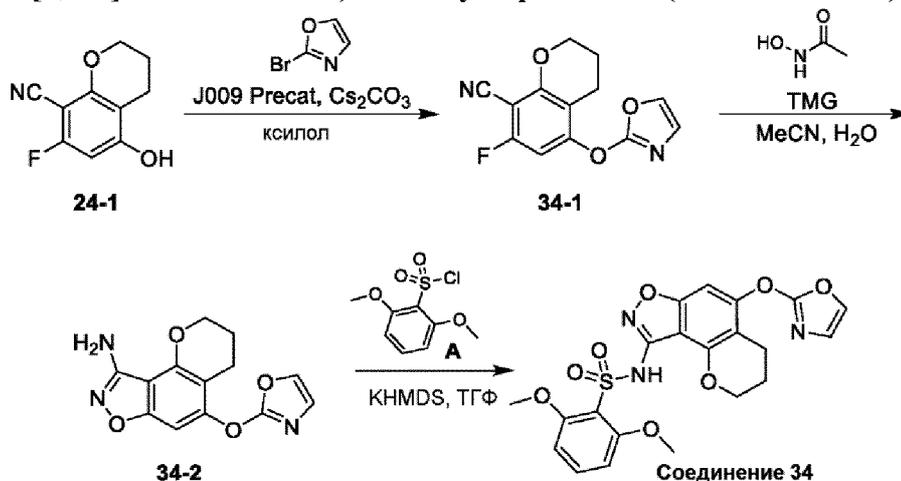
[0543] Стадия 1: К раствору **24-1** (200 мг, 0,99 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют 2-бромпиримидин (173 мг, 0,99 ммоль),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (962 мг, 2,95 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (18 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивают при  $95^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **33-1** (50 мг, 17% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 272,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0544] Стадия 2: К раствору **33-1** (30 мг, 0,11 ммоль) в MeCN (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) добавляют N-гидроксиацетамид (24 мг, 0,33 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (76 мг, 0,66 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят водой (10 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат с безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией

на силикагеле с получением **33-2** (10 мг, 31% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 285,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0545] Стадия 3: К раствору **33-2** (10 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,11 мл, 0,11 ммоль) и перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляют **A** (8 мг, 0,04 ммоль). Реакцию перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 33** (1 мг, 18% выход). ЖХМС: 485,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>НЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,65 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 8,33 (с, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 6,73 (с, 1H), 6,65 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,23-4,17 (м, 2H), 3,67 (с, 6H), 2,43-2,38 (м, 2H), 1,93-1,86 (м, 2H).

**Пример 34: Синтез 2,6-диметокси-N-(5-(оксазол-2-илокси)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)бензолсульфонамида (Соединение 34)**



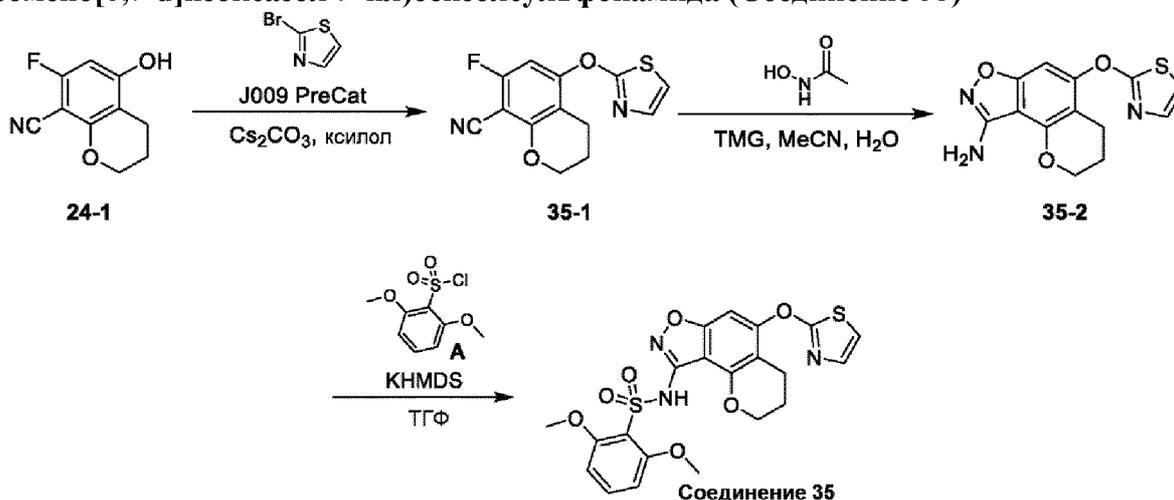
[0546] Стадия 1: К раствору **24-1** (200 мг, 1,03 ммоль) в ксилоле (10 мл) добавляют 2-бромоксазол (460 мг, 3,10 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,01 г, 3,10 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (96 мг, 0,10 ммоль). Смесь перемешивают при 145°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **34-1** (130 мг, 48% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 261,1 [M+H]<sup>+</sup>

[0547] Стадия 2: К раствору **34-1** (100 мг, 0,39 ммоль) в MeCN (5 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) добавляют N-гидроксиацетамид (52 мг, 0,69 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (165 мг, 1,38 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 18 ч. Реакционную смесь гасят водой (10 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат с безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **34-2** (30 мг, 28% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 274,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0548] Стадия 3: К раствору **34-2** (10 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,11 мл, 0,11 ммоль) и перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляют 2,6-диметокси бензолсульфонилхлорид (9 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ

с получением **Соединения 34** (2 мг, 12% выход). ЖХМС: 474,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,71 (с, 1H), 7,86 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,48 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,25 (с, 1H), 7,05 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 6,77 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,28 (т, *J*=5,0 Гц, 2H), 3,78 (с, 6H), 2,61 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,03-1,92 (м, 2H).

**Пример 35: Синтез 2,6-диметокси-N-(5-(тиазол-2-илокси)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)бензолсульфонамида (Соединение 35)**

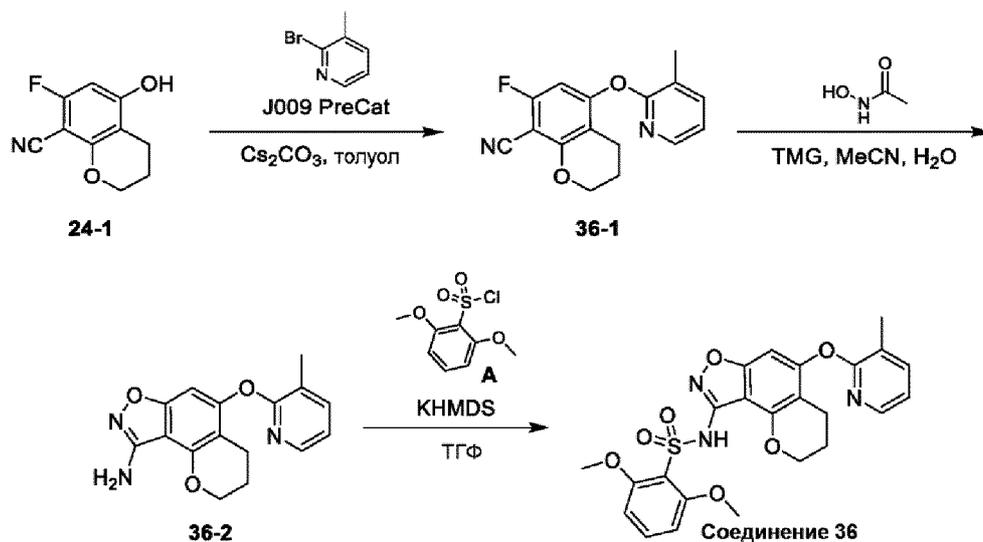


[0549] Стадия 1: К смеси **24-1** (200 мг, 1,04 ммоль) и 2-бром-1,3-тиазола (0,28 мл, 3,11 ммоль) в ксилоле (5 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,01 мг, 3,11 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (2 мг, 0,12 ммоль). Смесь перемешивают при 149°C в течение 12 ч. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **35-1** (60 мг, 21% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 277,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0550] Стадия 2: К смеси **35-1** (50 мг, 0,18 ммоль), N-гидроксиацетамида (41 мг, 0,54 ммоль) и воды (0,3 мл) в MeCN (3 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (0,12 мл, 1,09 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 12 ч. К смеси добавляют воду (10 мл). После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **35-2** (20 мг, 38% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 290,1 [M+H]<sup>+</sup>.

[0551] Стадия 3: К смеси **35-2** (10 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,07 мл, 0,07 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. **A** (13 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси и эту реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 35** (1 мг, 6% выход). ЖХМС: 490,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,63 (с, 1H), 7,51 (т, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,18 (с, 1H), 6,79 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 4,32-4,24 (м, 2H), 3,80 (с, 6H), 2,65-2,56 (м, 2H), 2,01-1,91 (м, 2H).

**Пример 36: Синтез 2,6-диметокси-N-(5-((3-метилпиридин-2-ил)окси)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)бензолсульфонамида (Соединение 36)**

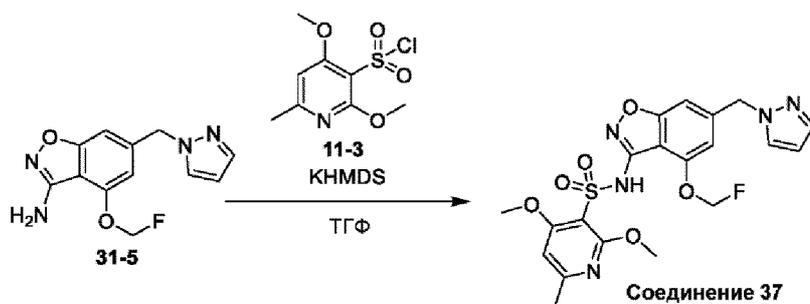


[0552] Стадия 1: К смеси **24-1** (200 мг, 1,04 ммоль) и 2-бром-3-метилпиридина (535 мг, 3,11 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляют  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,01 г, 3,11 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (19 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **36-1** (150 мг, 51% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 285,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0553] Стадия 2: К смеси **36-1** (150 мг, 0,53 ммоль), N-гидроксиацетамида (119 мг, 1,56 ммоль) и воды (0,5 мл) в MeCN (5 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (365 мг, 3,12 ммоль). Смесь перемешивают при  $60^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. К смеси добавляют воду (10 мл). После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органические фазы объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **36-2** (60 мг, 38% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: 298,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

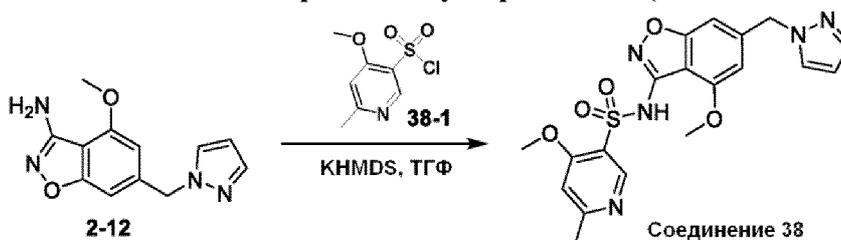
[0554] Стадия 3: К смеси **36-2** (10 мг, 0,03 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,07 мл, 0,07 ммоль) при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч. А (12,0 мг, 0,05 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси и эту реакционную смесь перемешивают при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 36** (1 мг, 5% выход). ЖХМС: 498,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,51 (с, 1H), 7,94 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,74 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 7,50 (т,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,08 (т,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,93-6,73 (м, 3H), 4,30-4,19 (м, 2H), 3,81 (с, 6H), 2,51-2,41 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,00-1,87 (м, 2H).

**Пример 37: Синтез N-(4-(фторметокси)-6-(пиридин-2-илметил)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 37)**



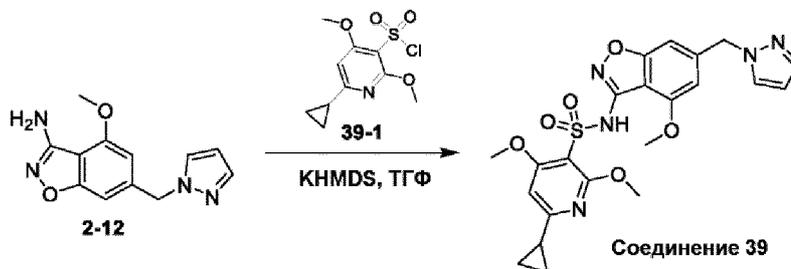
[0555] К смеси **31-5** (20 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,15 мл, 0,15 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Затем, к этой смеси добавляют **11-3** (29 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл) и эту реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 37** (10 мг, 29% выход). ЖХМС: 478,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,37 (шс, 1H), 7,89 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,93 (д,  $J=53,6$  Гц, 2H), 5,48 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).

**Пример 38: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)-4-метокси-6-метилпиридин-3-сульфонамида (Соединение 38)**



[0556] К смеси **2-12** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,17 мл, 0,17 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Затем добавляют **38-1** (30,0 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 38** (2,3 мг, 4% выход). ЖХМС: 430,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

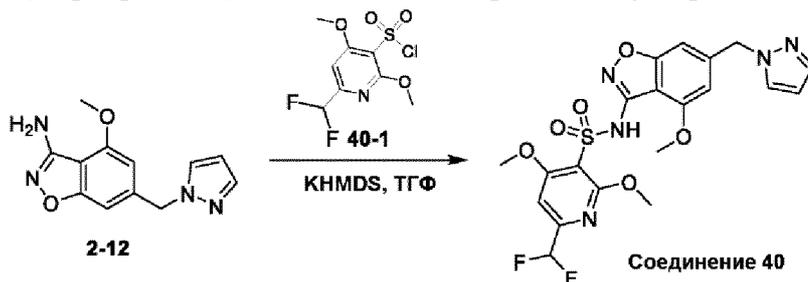
**Пример 39: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)-6-циклопропил-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 39)**



[0557] К смеси **2-12** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,17 мл, 1M) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Добавляют **39-1** (30,0 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают

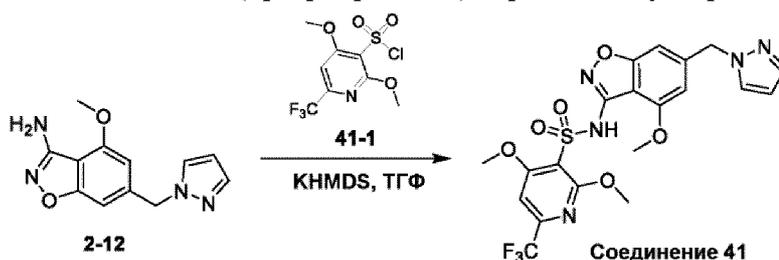
преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 39** (2,2 мг, 4% выход). ЖХМС: 486,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 40: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)-6-(дифторметил)-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 40)**



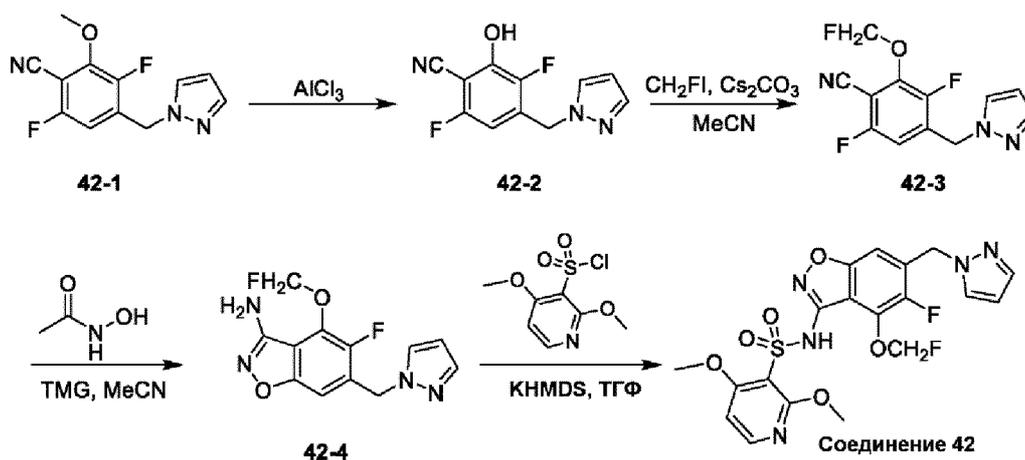
[0558] К смеси **2-12** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,17 мл, 0,17 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Затем добавляют **40-1** (30,0 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 40** (1,8 мг, 3% выход). ЖХМС: 496,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 41: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-метоксибензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметокси-6-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамида (Соединение 41)**



[0559] К смеси **2-12** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,17 мл, 0,17 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Затем добавляют **41-1** (30,0 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 41** (1,6 мг, 3% выход). ЖХМС: 514,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 42: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-5-фтор-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 42)**



[0560] Стадия 1: К раствору **42-1** (800 мг, 3,21 ммоль) в MeCN (10 мл) добавляют  $\text{AlCl}_3$  (2,18 г, 16,05 ммоль), NaI (2,41 г, 16,05 ммоль) при 0°C. Реакцию перемешивают при 80°C в течение 18 ч. Добавляют воду (20 мл), и смесь экстрагируют этилацетатом (15 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли и концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **42-2** (430 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 236,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

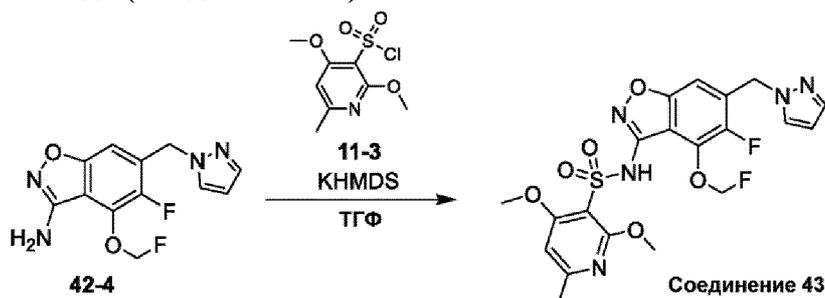
[0561] Стадия 2: К раствору **42-2** (60 мг, 0,26 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляют  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (125 мг, 0,38 ммоль) и  $\text{CH}_2\text{FI}$  (61 мг, 0,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **42-3** (60 мг, 88% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 268,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0562] Стадия 3: К смеси **42-3** (50 мг, 0,19 ммоль), N-гидроксиацетамида (42 мг, 0,56 ммоль) и воды (0,2 мл) в MeCN (2,0 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (129 мг, 1,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 16 ч. Добавляют воду (5 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (5 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрируют с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **42-4** (42 мг, 80% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: 281,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0563] Стадия 4: К раствору **42-4** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют KHMDS (0,18 мл, 0,18 ммоль) при -78°C. Эту реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Затем добавляют 2,4-диметоксипиридин-3-сульфонилхлорид (30 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (1 мл) и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 42** (1,29 мг, 3% выход). ЖХМС: 482,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,30 (с, 1H), 7,97 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,85 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 6,70 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 6,30 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,22 (д,  $J=55,6$  Гц, 2H), 5,46 (с, 2H), 3,66 (с, 6H).

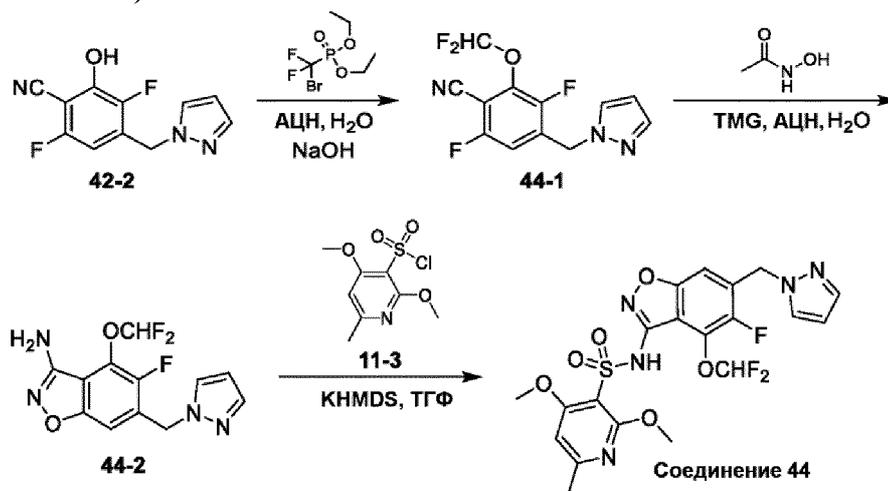
**Пример 43: Синтез N-(6-((1H-пирозол-1-ил)метил)-5-фтор-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметокси-6-метилпиридин-3-**

## сульфонамида (Соединение 43)



[0564] К смеси **42-4** (60 мг, 0,21 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,32 мл, 0,32 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют **11-3** (64 мг, 0,32 ммоль). Реакцию перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 43** (4 мг, 4% выход). ЖХМС: 496,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,57 (с, 1H), 7,88 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,32 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=53,6$  Гц, 2H), 5,55 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

**Пример 44: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(дифторметокси)-5-фторбензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметокси-6-метилпиридин-3-сульфонамида (Соединение 44)**



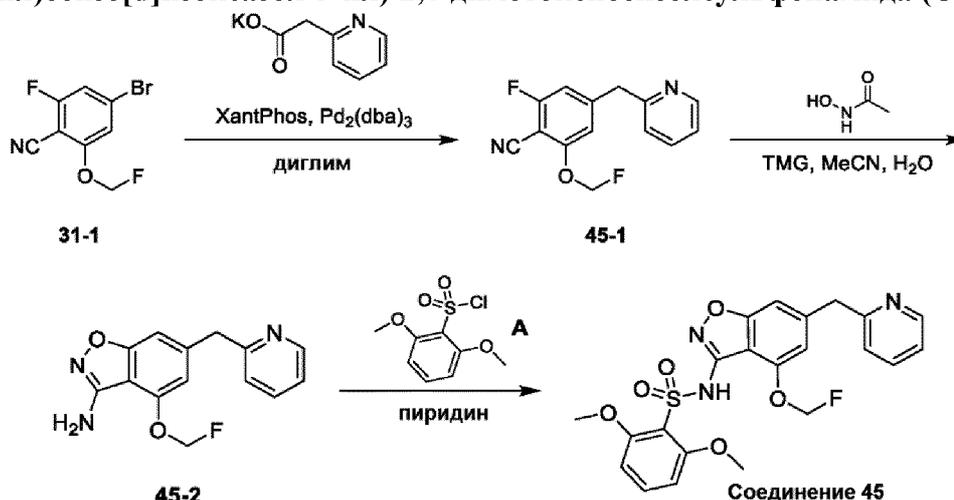
[0565] Стадия 1: К смеси **42-2** (50 мг, 0,21 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляют NaOH (340 мг, 8,51 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл) и диэтилбромдифторметилфосфонат (114 мг, 0,43 ммоль) при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $0^{\circ}\text{C}$  в течение 4 ч. Добавляют воду (5 мл). После экстракции этилацетатом (10 мл x 3), органическую фазу объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **44-1** (50 мг, 82% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 286,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0566] Стадия 2: К смеси **44-1** (40 мг, 0,14 ммоль), N-гидроксиацетамида (32 мг, 0,42 ммоль) и воды (0,3 мл) в MeCN (3 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (96 мг, 0,84 ммоль). Смесь перемешивают при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. Эту реакционную смесь

концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **44-2** (30 мг, 72% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: 299,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0567] Стадия 3: К смеси **44-2** (20 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,13 мл, 0,13 ммоль) при -78°C. Смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. **11-3** (21,0 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси и эту реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 0,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 44** (2 мг, 6% выход). ЖХМС: 514,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,71 (шс, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,46-7,09 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 6,32 (с, 1H), 5,57 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,40 (с, 3H).

**Пример 45: Синтез N-(4-(фторметокси)-6-(пиридин-2-илметил)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 45)**

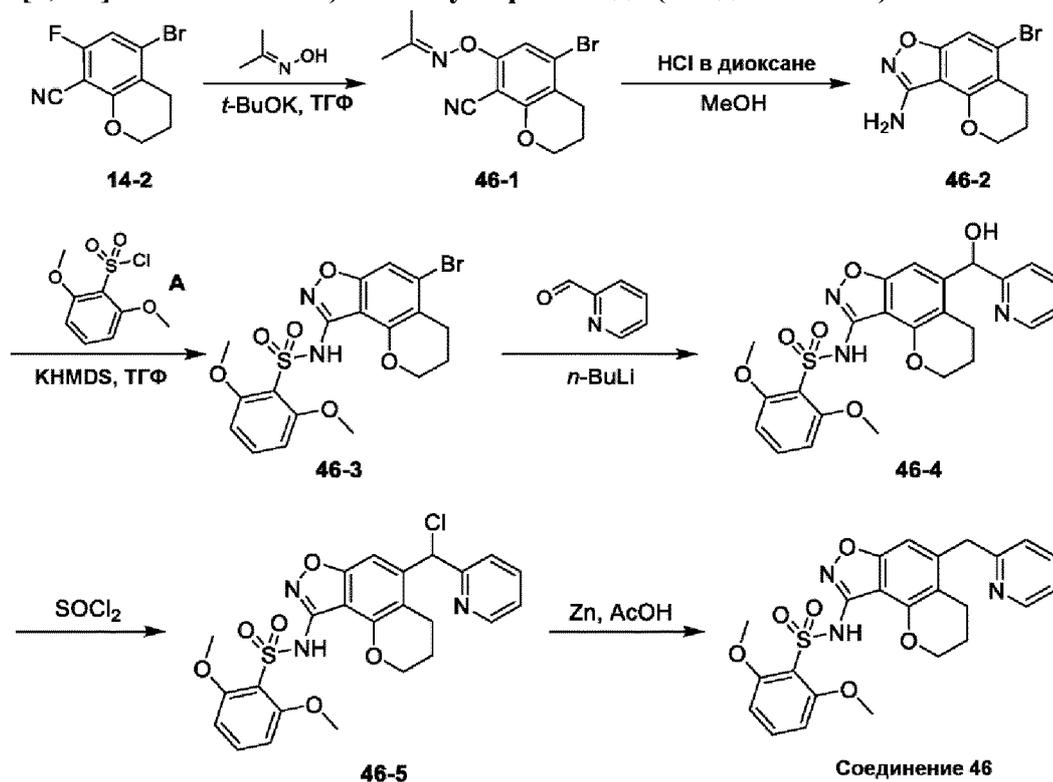


[0568] Стадия 1: К смеси **31-1** (200 мг, 0,81 ммоль) в диглиме (5 мл) добавляют 2-(пиридин-2-ил)ацетат (171 мг, 0,97 ммоль), xantphos (280 мг, 0,48 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (74 мг, 0,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 149°C в течение 12 ч. К смеси добавляют воду (10 мл). После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органическую фазу объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **45-1** (150 мг, 71% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 261,3 [M+H]<sup>+</sup>.

[0569] Стадия 2: К смеси **45-1** (150 мг, 0,58 ммоль), N-гидроксиацетамида (130 мг, 1,73 ммоль) и воды (0,5 мл) в MeCN (4,5 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (398 мг, 3,46 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 6 ч. К смеси добавляют воду (10 мл). После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органическую фазу объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **45-2** (50 мг, 32% выход) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: 274,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0570] Стадия 3: К смеси **45-2** (150 мг, 0,55 ммоль) в пиридине (5 мл) добавляют **A** (195 мг, 0,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 120°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 45** (13 мг, 5% выход). ЖХМС: 474,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,96 (с, 1H), 8,51-8,47 (м, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 1H), 7,34 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,98 (с, 1H), 6,75 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 5,92 (д, *J*=54 Гц, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,74 (с, 6H).

**Пример 46: Синтез 2,6-диметокси-N-(5-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)бензолсульфонамида (Соединение 46)**



[0571] Стадия 1: К раствору **14-2** (2 г, 7,8 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляют *t*-BuOK (1,04 г, 9,3 ммоль) при 25°C и перемешивают в течение 1 ч. Затем добавляют оксим ацетона (679 мг, 9,3 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (20 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **46-1** (1,5 г, 62% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 309,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0572] Стадия 2: К раствору **46-1** (1,5 г, 4,87 ммоль) в MeOH (15 мл) добавляют 4M HCl в диоксане (15 мл). Эту реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **46-2** (1 г, 77% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 269,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0573] Стадия 3: К раствору **46-2** (1 г, 3,72 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл)

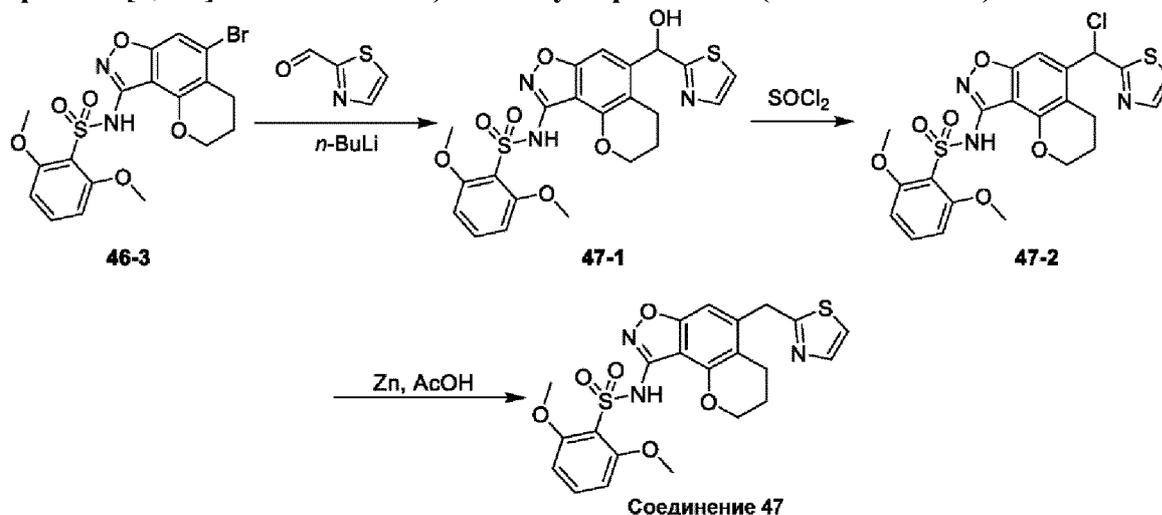
добавляют бис(триметилсилил)амид калия (11,15 мл, 11,15 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 30 мин. Добавляют **А** (1,76 г, 7,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **46-3** (500 мг, 29% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 469,0  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

[0574] Стадия 4: К раствору **46-3** (200 мг, 0,43 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляют *n*-BuLi (0,8 мл, 1,28 ммоль, 1,6 М) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин. Затем добавляют пиридин-2-карбальдегид (91 мг, 0,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (1 мл). Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **46-4** (100 мг, 47% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 498,0  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

[0575] Стадия 5: К раствору **46-4** (100 мг, 0,20 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют  $\text{SOCl}_2$  (267 мг, 2,25 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Эту реакционную смесь концентрируют с получением неочищенного продукта **46-5** (100 мг) в виде белого твердого вещества, которое используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: 516,1  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

[0576] Стадия 6: К раствору **46-5** (100 мг, 0,19 ммоль) в  $\text{AcOH}$  (5 мл) добавляют  $\text{Zn}$  (89 мг, 1,36 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят насыщенным  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 46** (5 мг, 5% выход). ЖХМС: 482,1  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9,35 (с, 1H), 8,48 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,75-7,64 (м, 1H), 7,56-7,44 (м, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 6,95 (с, 1H), 6,78 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,26-4,19 (м, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,80 (с, 6H), 2,69-2,60 (м, 2H), 2,03-1,91 (м, 2H).

**Пример 47: Синтез 2,6-диметокси-N-(5-(пиридин-2-илметил)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)бензолсульфонамида (Соединение 47)**



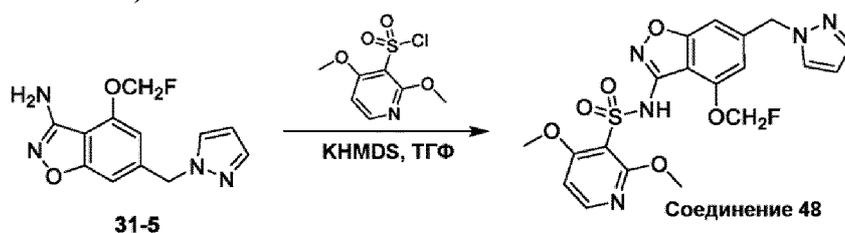
[0577] Стадия 1: К раствору **46-3** (50 мг, 0,11 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляют *n*-BuLi (0,2 мл, 0,32 ммоль, 1,6 М) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин. Затем добавляют

1,3-тиазол-2-карбальдегид (12 мг, 0,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Реакцию гасят насыщенным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 мл). Водную фазу экстрагируют ДХМ (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **47-1** (20 мг, 37% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: 503,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0578] Стадия 2: К раствору **47-1** (20 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляют  $\text{SOCl}_2$  (54 мг, 0,46 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Эту реакционную смесь концентрируют с получением **47-2** (20 мг) в виде белого твердого вещества который используют на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХМС: 522,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0579] Стадия 3: К раствору **47-2** (20 мг, 0,04 ммоль) в  $\text{AcOH}$  (3 мл) добавляют  $\text{Zn}$  (19 мг, 0,29 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при  $60^{\circ}\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят  $\text{NaHCO}_3$  (10 мл). Водную фазу экстрагируют ДХМ (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 47** (3 мг, 13% выход). ЖХМС: 488,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,53 (с, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,52-7,44 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,77 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,25-4,17 (м, 2H), 3,78 (с, 6H), 2,68-2,62 (м, 2H), 1,98-1,93 (м, 2H).

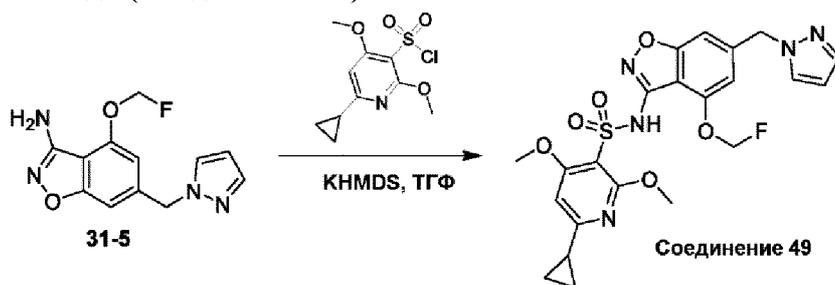
**Пример 48: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 48)**



[0580] Стадия 1: К смеси **31-5** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют  $\text{KHMDS}$  (0,17 мл, 0,17 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. 2,4-диметоксипиридин-3-сульфонилхлорид (41 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси и эту реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 48** (2,7 мг, 5% выход). ЖХМС: 464,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,53 (с, 1H), 8,22 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 7,88 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,97-6,80 (м, 2H), 6,31 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,89 (д,  $J=53,2$  Гц, 2H), 5,48 (с, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H).

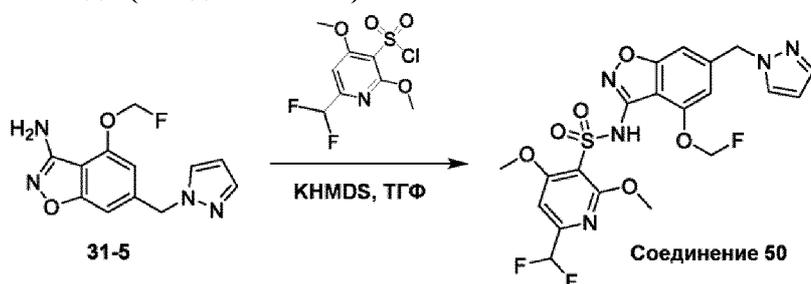
**Пример 49: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-6-циклопропил-2,4-диметоксипиридин-3-**

## сульфонамида (Соединение 49)



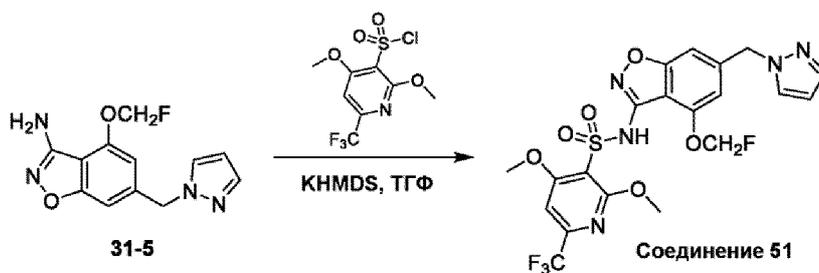
[0581] К смеси **31-5** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,17 мл, 0,17 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Добавляют 6-циклопропил-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонилхлорид (30,0 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 49** (4,4 мг, 8% выход). ЖХМС: 504,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,33 (шс, 1H), 7,88 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,31 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,94 (д,  $J=53,6$  Гц, 2H), 5,47 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 3,40-3,30 (м, 1H), 1,12-1,01 (м, 2H), 0,94-0,83 (м, 2H).

**Пример 50: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-6-(дифторметил)-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 50)**



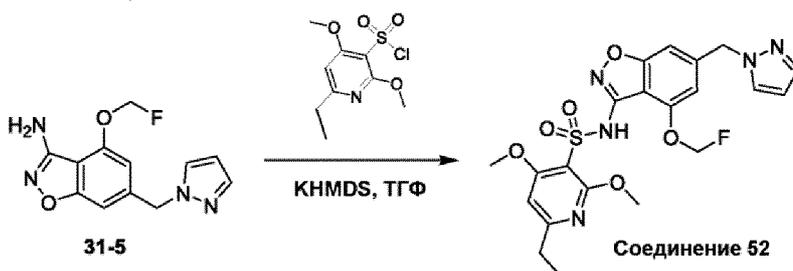
[0582] К смеси **31-5** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,17 мл, 0,17 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Затем добавляют 6-(дифторметил)-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонилхлорид (32 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 50** (3,6 мг, 6% выход). ЖХМС: 514,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Пример 51: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметокси-6-(трифторметил)пиридин-3-сульфонамида (Соединение 51)**



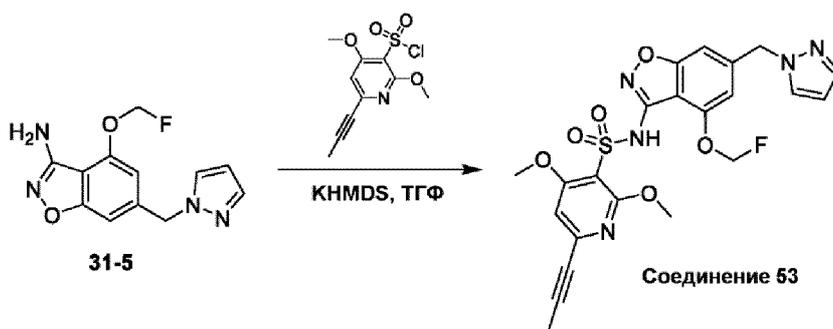
[0583] К смеси **31-5** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КHMDS (0,17 мл, 0,17 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. 2,4-диметокси-6-(трифторметил) пиридин-3-сульфонилхлорид (39 мг, 0,13 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси и эту реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 51** (10,3 мг, 17% выход). ЖХМС: 532,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,05 (с, 1H), 7,89 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,07 (с, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,31 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=53,6$  Гц, 2H), 5,49 (с, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,87 (с, 3H).

**Пример 52: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-6-этил-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 50)**



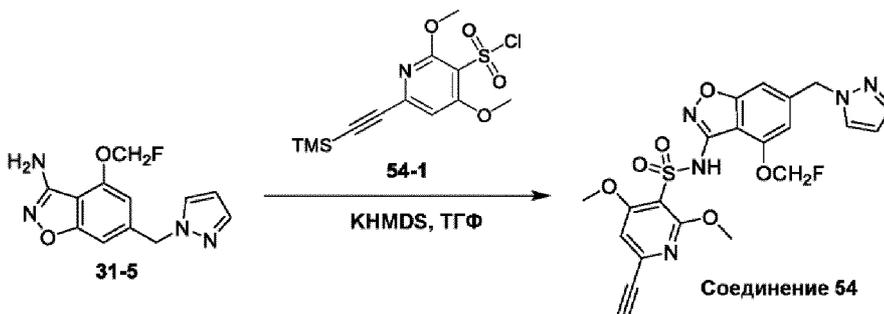
[0584] К смеси **31-5** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КHMDS (0,17 мл, 0,17 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Затем, добавляют 6-этил-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонилхлорид (29 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 52** (4 мг, 6% выход). ЖХМС: 492,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,77 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,37 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,26 (с, 1H), 5,91 (д,  $J=53,2$  Гц, 2H), 5,48 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,21 (q,  $J=7,4$  Гц, 2H), 1,27 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H).

**Пример 53: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметокси-6-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-сульфонамида (Соединение 53)**



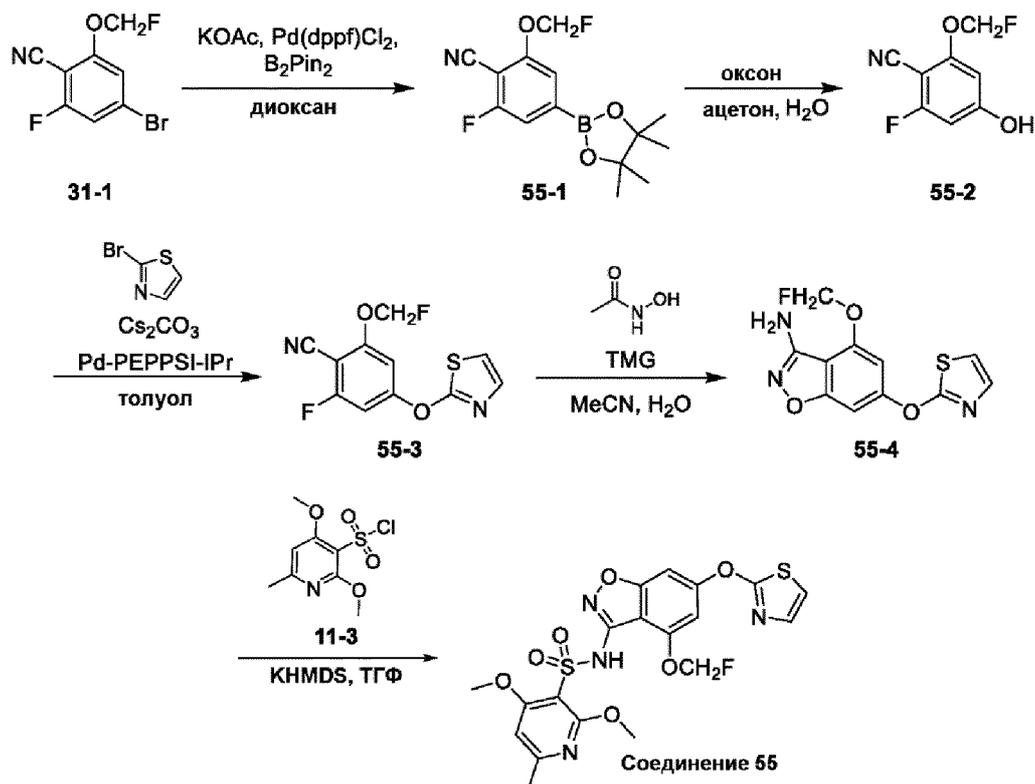
[0585] К смеси **31-5** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,17 мл, 0,17 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. Затем добавляют 2,4-диметокси-6-(проп-1-ин-1-ил) пиридин-3-сульфонилхлорид (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 53** (2 мг, 3% выход). ЖХМС: 502,2  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .

**Пример 54:** Синтез **N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-6-ethynyl-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 54)**



[0586] К смеси **31-5** (60 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,34 мл, 0,34 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 0,5 ч. **54-1** (84 мг, 0,25 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляют к этой смеси и эту реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 54** (4,5 мг, 4% выход). ЖХМС: 488,2  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,74 (с, 1H), 7,90-7,87 (м, 1H), 7,52-7,49 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,32-6,29 (м, 1H), 5,89 (д,  $J=53,2$  Гц, 2H), 5,48 (с, 2H), 4,59 (с, 1H), 3,86 (с, 3H), 3,80 (с, 3H).

**Пример 55:** Синтез **N-(4-(фторметокси)-6-(тиазол-2-илокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметокси-6-метилпиридин-3-сульфонамида (Соединение 55)**



[0587] Стадия 1: К раствору **31-1** (500 мг, 2,02 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляют Бис(пинаколато) дибор (768 мг, 3,02 ммоль), KOAc (396 мг, 4,03 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (148 мг, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 85°C в течение 12 ч под N<sub>2</sub>. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме с получением **55-1** (600 мг, неочищенный) в виде коричневого масла.

[0588] Стадия 2: К раствору **55-1** (600 мг, 2,02 ммоль) в ацетоне (15 мл) добавляют оксон (1,50 г, 2,42 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 2 ч. Добавляют воду (10 мл) и смесь экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **55-2** (200 мг, 53% выход за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 184,4 [M-H]<sup>-</sup>.

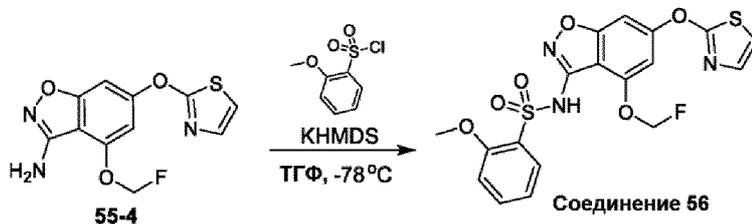
[0589] Стадия 3: К смеси **55-2** (500 мг, 2,99 ммоль) и 2-бромтиазол (1,47 г, 8,98 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,92 г, 8,98 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPr катализатор (408 мг, 0,60 ммоль). Смесь перемешивают при 100°C в течение 12 ч. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **55-3** (65 мг, 9% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 269,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0590] Стадия 4: К смеси **55-3** (65 мг, 0,25 ммоль), N-гидроксиацетамида (55 мг, 0,73 ммоль) в воде (0,5 мл) и MeCN (4,5 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (0,16 мл, 1,45 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 2 ч. К смеси добавляют воду (10 мл). После экстракции этилацетатом (20 мл x 3), органическую фазу объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат

концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **55-4** (35 мг, 51% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 282,3 [M+H]<sup>+</sup>.

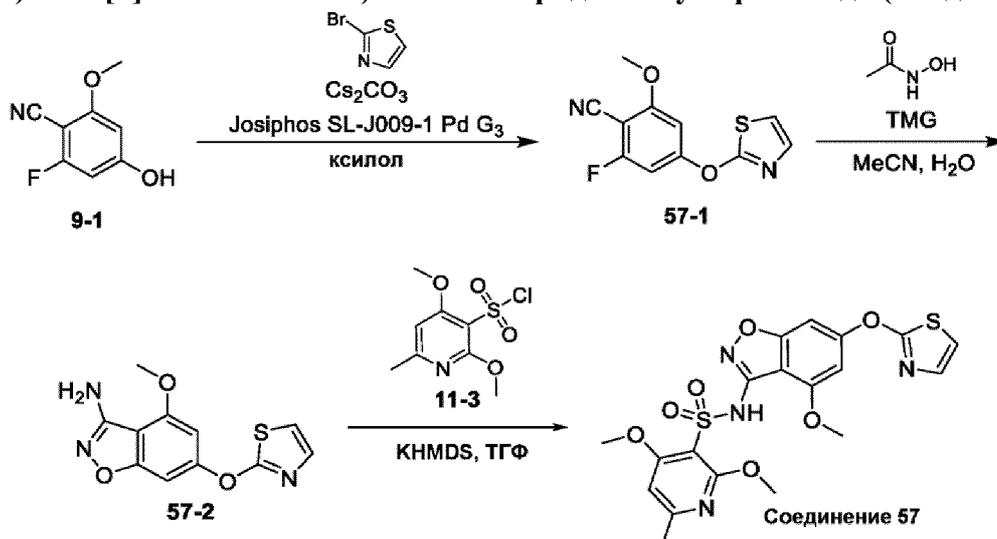
[0591] Стадия 5: К раствору **55-4** (50 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют KHMDS (0,36 мл, 0,36 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub> и перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют **11-3** (67 мг, 0,27 ммоль) и реакцию смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **соединения 55** (6 мг, 7% выход). ЖХМС: 497,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,46 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,36 (с, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,98 (д, *J*=52,8 Гц, 2H), 3,83 (с, 3H), 3,81 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

**Пример 56: Синтез N-(4-(фторметокси)-6-(тиазол-2-илокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2-метоксибензолсульфонамида (Соединение 56)**



[0592] К раствору **55-4** (50 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют KHMDS (0,36 мл, 0,36 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub> и перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют 2-метоксибензолсульфонилхлорид (55 мг, 0,27 ммоль) и реакцию смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **соединения 56** (7 мг, 8% выход). ЖХМС: 452,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,62 (с, 1H), 7,88-7,81 (м, 1H), 7,64 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 7,35 (с, 2H), 7,21 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,15-7,03 (м, 2H), 5,94 (д, *J*=52,8 Гц, 2H), 3,79 (с, 3H).

**Пример 57: Синтез 2,4-диметокси-N-(4-метокси-6-(тиазол-2-илокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-6-метилпиридин-3-сульфонамида (Соединение 57)**



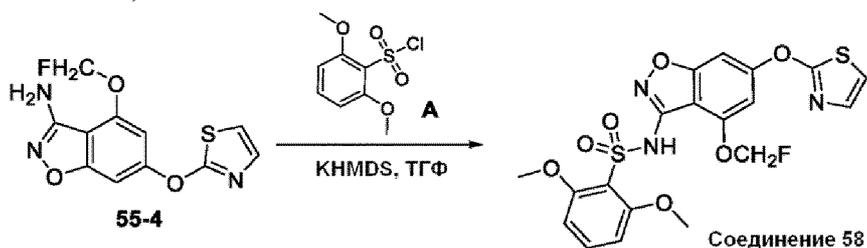
[0593] Стадия 1: К смеси **9-1** (800 мг, 4,79 ммоль) и 2-бромтиазола (2,36 г, 14,36 ммоль) в ксилоле (30 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,68 г, 14,36 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd

G3 (442 мг, 0,48 ммоль). Смесь перемешивают при 149°C в течение 18 ч. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **57-1** (280 мг, 23% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 251,4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0594] Стадия 2: К раствору **57-1** (280 мг, 1,12 ммоль) в MeCN (9 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (1,16 г, 10,07 ммоль) и N-гидроксиацетамид (252 мг, 3,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C под N<sub>2</sub> в течение 4 ч. Смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **57-2** (100 мг, 34%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 264,1 [M+H]<sup>+</sup>.

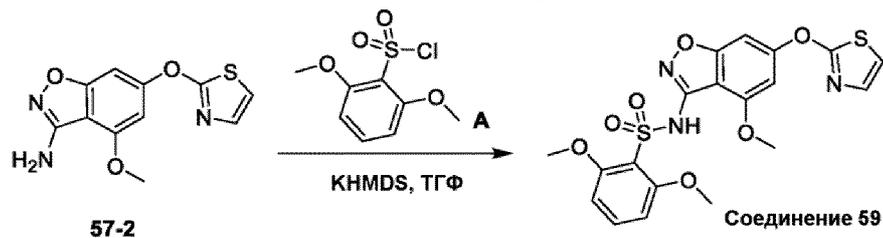
[0595] Стадия 3: К раствору **57-2** (50 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляют KHMDS (0,38 мл, 0,38 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub> и перемешивают в течение 30 мин. Затем добавляют **11-3** (72 мг, 0,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **соединения 57** (3 мг, 3% выход). ЖХМС: 479,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,12 (с, 1H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,26 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,84 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 2,39 (с, 3H).

**Пример 58: Синтез N-(6-((1H-пиразол-1-ил)метил)-4-(фторметокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметоксипиридин-3-сульфонамида (Соединение 58)**



[0596] К смеси **55-4** (50 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,36 мл, 0,36 ммоль) при -78°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Затем добавляют **A** (63 мг, 0,27 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 58** (4,5 мг, 5% выход). ЖХМС: 482,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,14 (с, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,35 (с, 2H), 7,08 (с, 1H), 6,78 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,97 (д, J=52,4 Гц, 2H), 3,76 (с, 6H).

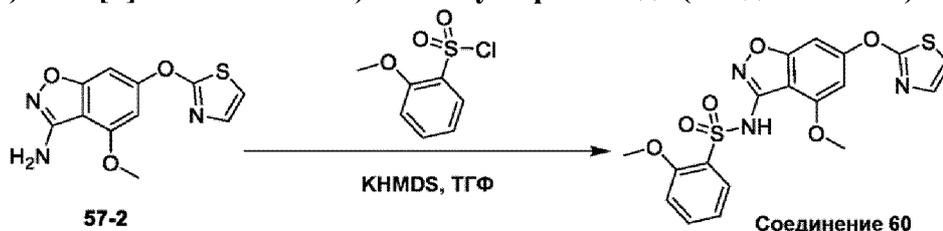
**Пример 59: Синтез 2,6-диметокси-N-(4-метокси-6-(тиазол-2-илокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида (Соединение 59)**



[0597] К смеси **57-2** (20 мг, 0,07 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,14 мл, 0,14 ммоль) при -78°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Затем добавляют **A** (18 мг, 0,07

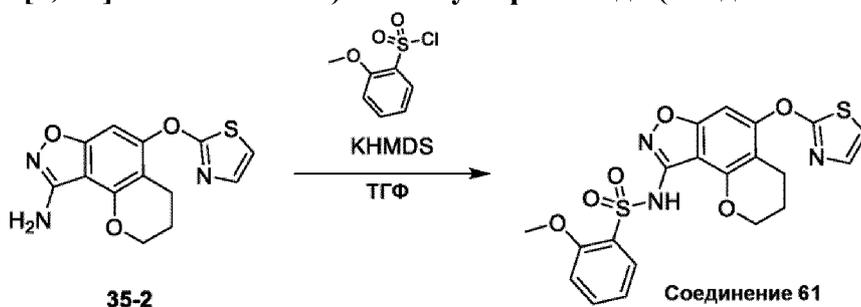
ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1,5 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 59** (3,5 мг, 10% выход). ЖХМС: 464,1  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,75 (с, 1H), 7,50 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,24 (с, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,78 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,78 (с, 6H).

**Пример 60: Синтез 2-метокси-N-(4-метокси-6-(тиазол-2-илокси)бензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида (Соединение 60)**



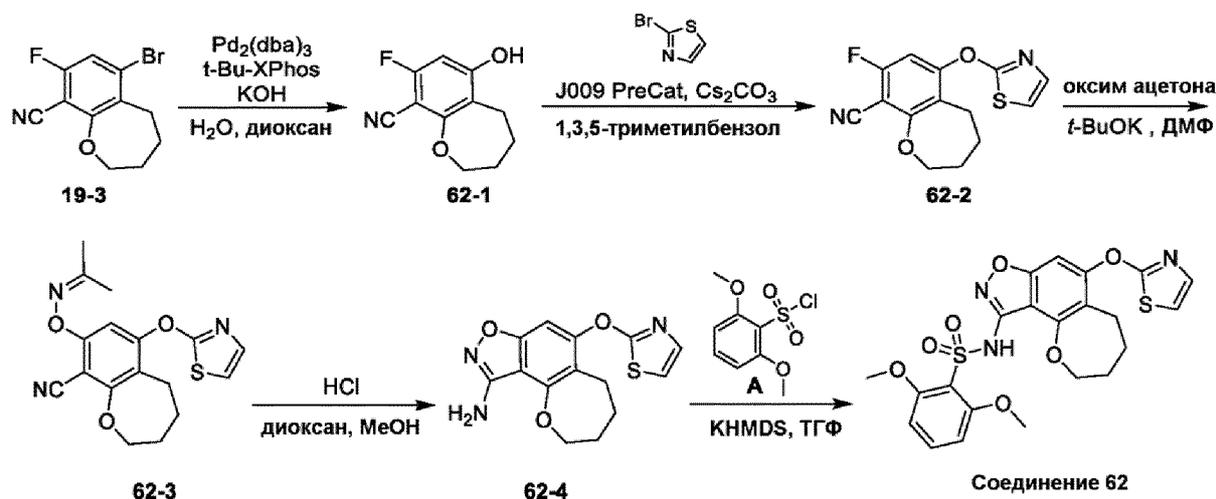
[0598] К раствору **57-2** (35 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,24 мл 0,24 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 0,5 ч. Затем добавляют 2-метоксибензолсульфонилхлорид (42 мг, 0,18 ммоль). Реакцию перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 60** (11 мг, 18% выход). ЖХМС: 434,2  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,29 (с, 1H), 7,85-7,80 (м, 1H), 7,64 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,25 (с, 1H), 7,21 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,11 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 6,88 (с, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,79 (с, 3H).

**Пример 61: Синтез 2-метокси-N-(5-(тиазол-2-илокси)-3,4-дигидро-2H-хромено[8,7-d]изоксазол-9-ил)бензолсульфонамида (Соединение 61)**



[0599] К смеси **35-2** (30 мг, 0,10 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (0,2 мл, 0,20 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 0,5 ч. Затем добавляют 2-метоксибензолсульфонилхлорид (26 мг, 0,12 ммоль) в ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Смесь концентрируют с получением неочищенного продукта который затем очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 61** (7 мг, 15% выход). ЖХМС: 460,1  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,21 (с, 1H), 7,82 (дд,  $J=8,0$  Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,68-7,59 (м, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,22 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,10 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,21 (т,  $J=5,0$  Гц, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,59 (т,  $J=6,4$  Гц, 2H), 1,99-1,90 (м, 2H).

**Пример 62: Синтез 2,6-диметокси-N-(6-(тиазол-2-илокси)-2,3,4,5,9,10-гексагидрооксепино[3',2':5,6]бензо[1,2-d]изоксазол-10-ил)бензолсульфонамида (Соединение 62)**



[0600] Стадия 1: К раствору **19-3** (2 г, 7,4 ммоль) в диоксане (20 мл) и H<sub>2</sub>O (20 мл) добавляют KOH (1,24 г, 22,2 ммоль), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (2,0 г, 2,22 ммоль) и *t*-Bu-XPhos (948 мг, 2,22 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при 100°C в течение 18 ч. Смесь разбавляют 2М HCl (20 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **62-1** (1,4 г, 91% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 206,4 [M-H]<sup>-</sup>.

[0601] Стадия 2: К раствору **62-1** (1,4 г, 6,7 ммоль) в 1,3,5-триметилбензоле (15 мл) добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,5 г, 20,1 ммоль), 2-бромтиазол (3,2 г, 20,1 ммоль) и Josiphos SL-J009-1 Pd G3 (619 мг, 0,67 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при 160°C в течение 2 ч под микроволнами. Реакционную смесь концентрируют и очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **62-2** (220 мг, 11% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 291,4 [M+H]<sup>+</sup>.

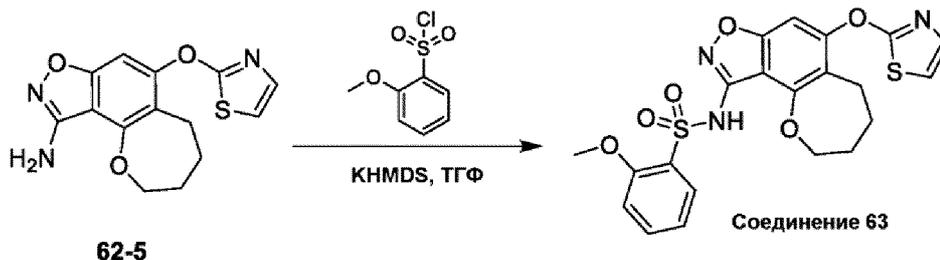
[0602] Стадия 3: К раствору **62-2** (220 мг, 0,75 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляют *t*-BuOK (101 мг, 0,9 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем добавляют оксим ацетона (66 мг, 0,9 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасят водой (10 мл). Водную фазу экстрагируют этилацетатом (20 мл x 2). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **62-3** (220 мг, 85% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 344,4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0603] Стадия 4: К раствору **62-3** (220 мг, 0,64 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляют 4М HCl в диоксане (5 мл). Эту реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **62-4** (70 мг, 35% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 304,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0604] Стадия 5: К раствору **62-4** (70 мг, 0,23 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS

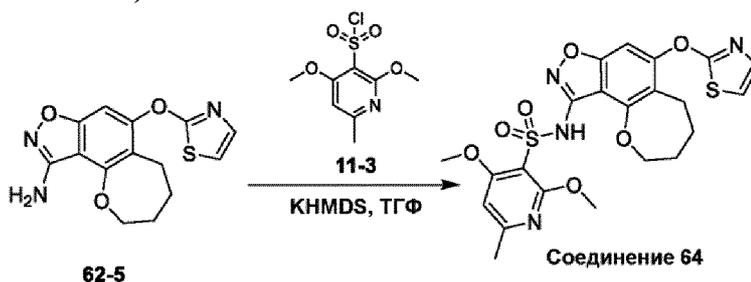
(0,34 мл, 0,34 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют **A** (66 мг, 0,28 ммоль). Реакцию перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 62** (11 мг, 16% выход). ЖХМС: 504,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,74 (с, 1H), 7,51 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,29-7,24 (м, 2H), 6,80 (д,  $J=8,8$  Гц, 2H), 4,27-4,20 (м, 2H), 3,79 (с, 6H), 2,80-2,75 (м, 2H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,72-1,64 (м, 2H).

**Пример 63: Синтез 2-метокси-N-(6-(тиазол-2-илокси)-2,3,4,5,9,10-гексагидрооксепино[3',2':5,6]бензо[1,2-d]изоксазол-10-ил)бензолсульфонамида (Соединение 63)**



[0605] К раствору **62-5** (25 мг, 0,08 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КHMDS (0,12 мл 0,12 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют 2-метоксибензолсульфонилхлорид (33 мг, 0,16 ммоль). Реакцию перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 63** (5,5 мг, 14% выход). ЖХМС: 474,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,21 (с, 1H), 7,84 (дд,  $J=7,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,29-7,20 (м, 3H), 7,14-7,07 (м, 1H), 4,20-4,14 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,80-2,74 (м, 2H), 1,97-1,91 (м, 2H), 1,70-1,62 (м, 2H).

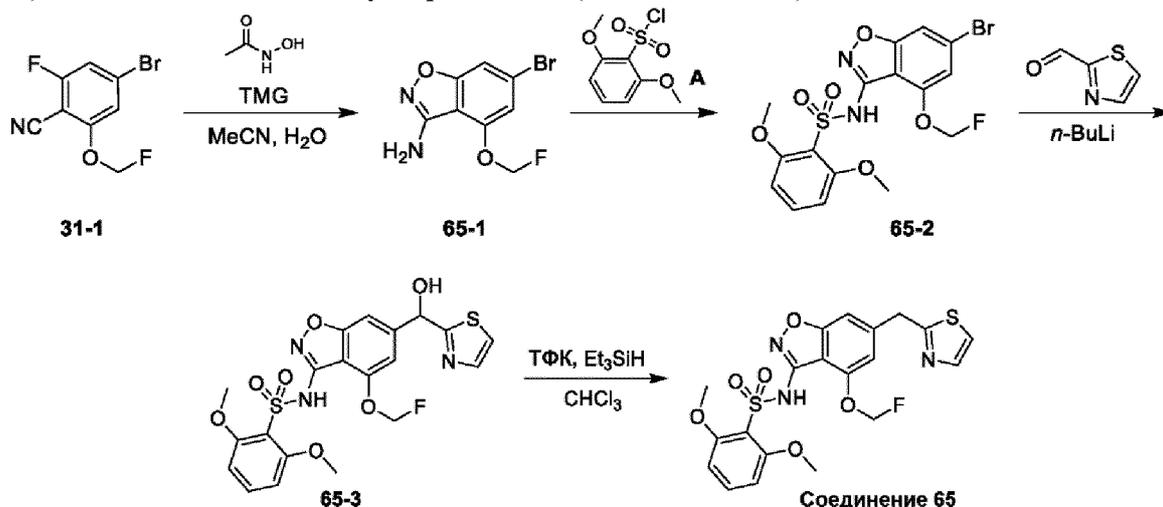
**Пример 64: Синтез 2,4-диметокси-6-метил-N-(6-(тиазол-2-илокси)-2,3,4,5,9,10-гексагидрооксепино[3',2':5,6]бензо[1,2-d]изоксазол-10-ил)пиридин-3-сульфонамида (Соединение 64)**



[0606] К раствору **62-5** (60 мг, 0,19 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КHMDS (0,29 мл 0,29 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают при этой температуре в течение 30 мин. Затем добавляют **11-3** (78 мг, 0,38 ммоль). Реакцию перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 64** (6 мг, 6% выход). ЖХМС: 519,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,05 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 4,25-4,23 (м, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,83 (с, 3H), 2,80-2,76 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,97-1,92 (м, 2H), 1,71-1,65 (м, 2H).

**Пример 65: Синтез N-(4-(фторметокси)-6-(тиазол-2-илметил)бензо[d]изоксазол-**

## 3-ил)-2,6-диметоксибензолсульфонамида (Соединение 65)



[0607] Стадия 1: К смеси **31-1** (500 мг, 2,0 ммоль), N-гидроксиацетамида (454 мг, 6,0 ммоль) и воды (1 мл) в MeCN (9 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (1,4 г, 12,0 ммоль). Смесь перемешивают при 60°C в течение 5 ч. К смеси добавляют воду (50 мл). После экстракции этилацетатом (50 мл x 3), органическую фазу объединяют, промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и затем очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **65-1** (280 мг, 53% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 259,2 [M-H]<sup>-</sup>.

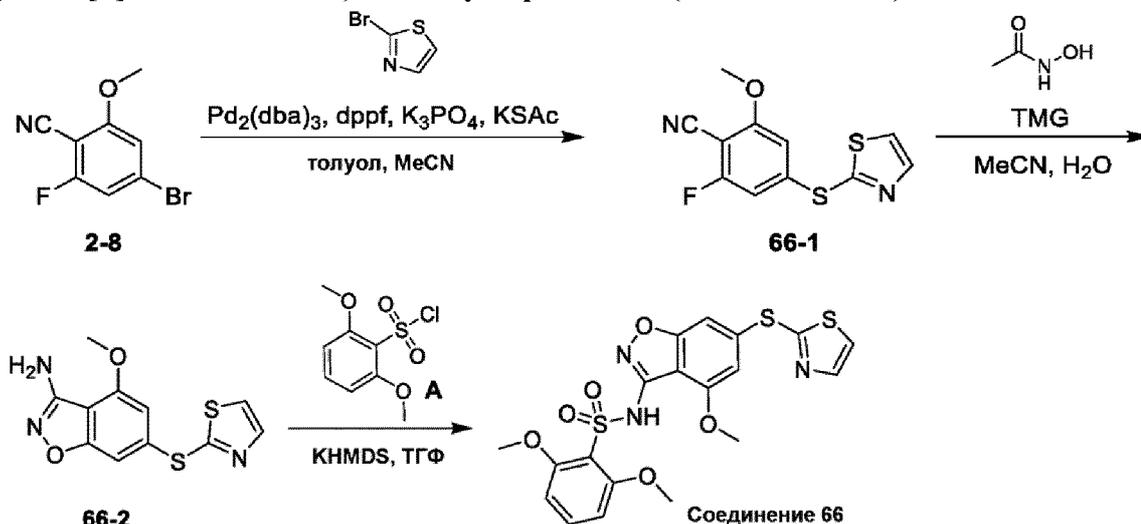
[0608] Стадия 2: К раствору **65-1** (280 мг, 1,1 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляют бис(триметилсилил)амид калия (2,2 мл, 2,2 ммоль, 1M) при -78°C в течение 30 мин. Добавляют **A** (254 мг, 1,1 ммоль) и реакцию перемешивают при -78°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **65-2** (180 мг, 36% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 461,0 [M+H]<sup>+</sup>.

[0609] Стадия 3: К раствору **65-2** (400 мг, 0,87 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляют *n*-BuLi (1,6 мл, 2,60 ммоль, 1,6 M) при -78°C в течение 20 мин. Затем добавляют 1,3-тиазол-2-карбальдегид (294 мг, 2,60 ммоль) и реакцию перемешивают при -78°C в течение 3 ч. Реакцию гасят насыщенным NH<sub>4</sub>Cl (20 мл). Водную фазу экстрагируют ДХМ (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **65-3** (50 мг, 12% выход) в виде желтого масла. ЖХМС: 496,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0610] Стадия 4: К раствору **65-3** (20 мг, 0,04 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (3 мл) добавляют ТФК (22 мг, 0,20 ммоль) и Et<sub>3</sub>SiH (22 мг, 0,20 ммоль). Эту реакцию перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасят NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водную фазу экстрагируют ДХМ (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом натрия и концентрируют.

Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 65** (1,3 мг, 7% выход). ЖХМС: 480,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,73 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,19 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,74 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,94 (д, J=53,2 Гц, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,83 (с, 6H).

**Пример 66: Синтез 2,6-диметокси-N-(4-метокси-6-(тиазол-2-илтио)бензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида (Соединение 66)**

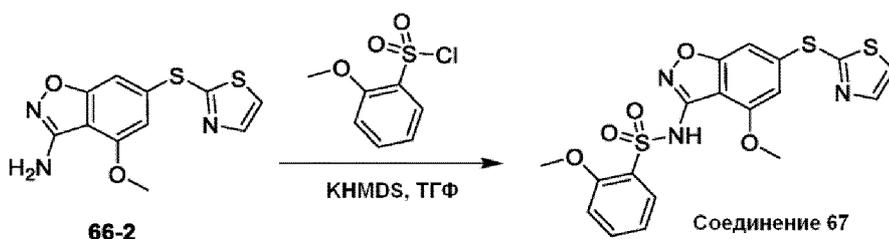


[0611] Стадия 1: К смеси **2-8** (5 г, 22,9 ммоль) и 2-бромтиазола (3,76 г, 22,9 ммоль) в толуоле (60 мл) и MeCN (30 мл) добавляют KSAc (2,6 г, 22,9 ммоль), dppf (5,08 г, 9,2 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (11,7 г, 55,2 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,2 г, 4,6 ммоль). Смесь перемешивают при 110°C в течение 12 ч. Эту реакционную смесь фильтруют и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка который очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **66-1** (837 мг, 13% выход) в виде коричневого масла. ЖХМС: 267,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0612] Стадия 2: К раствору **66-1** (837 мг, 3,14 ммоль) в MeCN (9 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (2,16 г, 18,84 ммоль) и N-гидроксиацетамид (706 мг, 9,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C под N<sub>2</sub> в течение 12 ч. Смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **66-2** (208 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 280,2 [M+H]<sup>+</sup>.

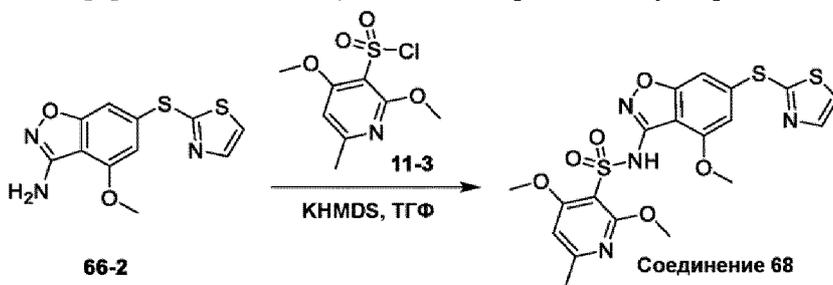
[0613] Стадия 3: К раствору **66-2** (208 мг, 0,74 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют KHMDS (1,11 мл, 1,11 ммоль) при -78°C под N<sub>2</sub> и перемешивают в течение 30 мин. Добавляют **A** (263 мг, 1,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **соединения 66** (28 мг, 8% выход). ЖХМС: 480,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,79 (с, 1H), 7,92 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,87 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,50 (т, J=8,8 Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,78 (д, J=8,8 Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,77 (с, 6H).

**Пример 67: Синтез 2-метокси-N-(4-метокси-6-(тиазол-2-илтио)бензо[d]изоксазол-3-ил)бензолсульфонамида (Соединение 67)**



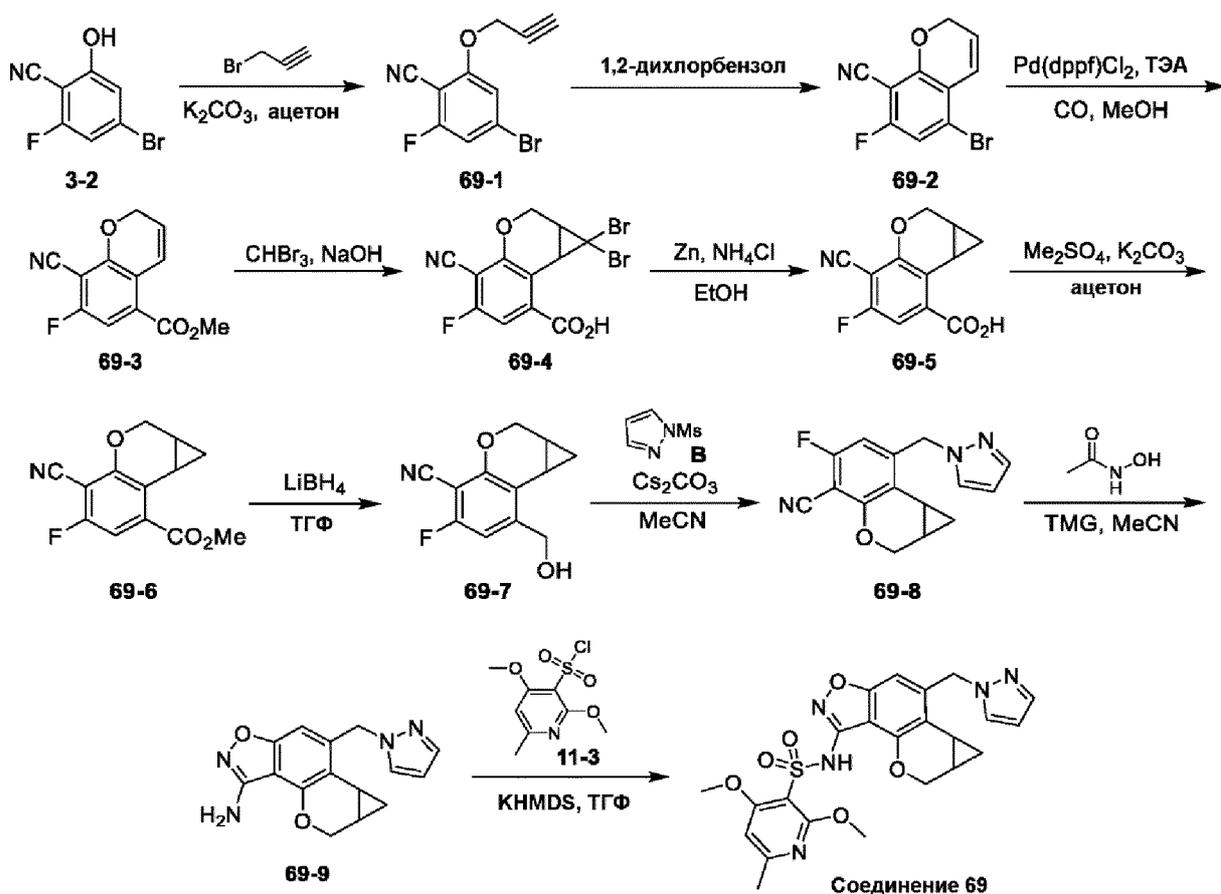
[0614] К раствору **66-2** (30 мг, 0,11 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КHMDS (0,15 мл 0,15 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 0,5 ч. Затем добавляют 2-метоксибензолсульфонилхлорид (27 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 67** (8 мг, 18% выход). ЖХМС: 450,1  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,32 (с, 1H), 7,94-7,78 (м, 3H), 7,63 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,20 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,10 (т,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,77 (с, 3H).

**Пример 68: Синтез 2,4-диметокси-N-(4-метокси-6-(тиазол-2-илтио)бензо[d]изоксазол-3-ил)-6-метилпиридин-3-сульфонамида (Соединение 68)**



[0615] К раствору **66-2** (25 мг, 0,09 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КHMDS (0,13 мл 0,13 ммоль) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и перемешивают в течение 0,5 ч. Затем добавляют **11-3** (23 мг, 0,09 ммоль). Реакцию перемешивают при  $-78^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 68** (8 мг, 18% выход). ЖХМС: 495,1  $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,15 (с, 1H), 7,91 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,86 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 3,88 (с, 3H), 3,82 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).

**Пример 69: Синтез N-(7-((1H-пиразол-1-ил)метил)-5,5a,6,6a-тетрагидроциклопропа[3,4]хромено[8,7-d]изоксазол-3-ил)-2,4-диметокси-6-метилпиридин-3-сульфонамида (Соединение 69)**



[0616] Стадия 1: К раствору **3-2** (20,0 г, 93 ммоль) в ацетоне (200 мл) добавляют  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (38,5 г, 279 ммоль) и 3-бромпропин (16,6 г, 140 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь перемешивают при  $65^\circ\text{C}$  в течение 12 ч под  $\text{N}_2$ . Добавляют воду (300 мл) и смесь экстрагируют ДХМ (300 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором соли, сушат над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и концентрируют в вакууме с получением **69-1** (15,0 г, 64%) в виде белого твердого вещества.

[0617] Стадия 2: Раствор **69-1** (15,0 г, 59,2 ммоль) в 1,2-дихлорбензоле (150 мл) нагревают при  $200^\circ\text{C}$  в течение 48 ч под  $\text{N}_2$ . Затем реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **69-2** (14 г, 93%) в виде белого твердого вещества.

[0618] Стадия 3: К раствору **69-2** (10,0 г, 39,5 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляют  $\text{Pd(dppf)Cl}_2$  (2,9 г, 4,0 ммоль) и ТЭА (16,5 мл, 118,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $100^\circ\text{C}$  в течение 18 ч под атмосферой CO (3 МПа). Затем реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **69-3** (6,0 г, 65% выход) в виде белого твердого вещества.

[0619] Стадия 4: К раствору **69-3** (10,0 г, 42,9 ммоль) in  $\text{CBr}_4$  (40 мл) и 50% NaOH в воде (7,5 мл) добавляют хлорид бензилтриэтиламмония (976 мг, 4,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при  $60^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют MeOH (50 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **69-4** (11,0 г, 67% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 388,2 [M-H]<sup>-</sup>.

[0620] Стадия 5: К раствору **69-4** (6,0 г, 15,4 ммоль) в EtOH (100 мл) добавляют Zn (5,0 г, 77,0 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (4,2 г, 77,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют с получением неочищенного продукта монодеброма (4,8 г). К раствору этого неочищенного продукта монодеброма (4,8 г, 15,4 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляют Zn (5,0 г, 77,0 ммоль) и NH<sub>4</sub>Cl (4,2 г, 77,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение еще 12 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Этот остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **69-5** (2,0 г, 55% выход за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 232,2 [M-H]<sup>-</sup>.

[0621] Стадия 6: К раствору **69-5** (500 мг, 2,14 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляют K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (593 мг, 4,29 ммоль) и диметилсульфат (406 мг, 3,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **69-6** (250 мг, 47% выход) в виде белого твердого вещества.

[0622] Стадия 7: К раствору **69-6** (250 мг, 1,01 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют LiBH<sub>4</sub> (67 мг, 3,04 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивают при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасят Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>·10H<sub>2</sub>O и фильтруют. Фильтрат концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **69-7** (180 мг, 81% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 218,0 [M-H]<sup>-</sup>.

[0623] Стадия 8: К раствору **69-7** (130 мг, 0,59 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляют **Соединение В** (103 мг, 0,71 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (231 г, 0,71 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 70°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **69-8** (100 мг, 63% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: 270,4 [M+H]<sup>+</sup>.

[0624] Стадия 9: К раствору **69-8** (100 мг, 0,37 ммоль) в ацетонитриле (4,5 мл) и воде (0,5 мл) добавляют N-гидроксиацетамид (84 мг, 1,12 ммоль) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (257 мг, 2,23 ммоль). Реакцию перемешивают при 60°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают флэш-хроматографией на силикагеле с получением **69-9** (30 мг, 29% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: 283,2 [M+H]<sup>+</sup>.

[0625] Стадия 10: К раствору **69-9** (50 мг, 0,18 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют КНМДС (0,35 мл 0,35 ммоль) при -78°C и перемешивают в течение 0,5 ч. Затем добавляют **11-3** (67 мг, 0,27 ммоль). Реакцию перемешивают при -78°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют. Остаток очищают преп-ВЭЖХ с получением **Соединения 69** (3,2 мг, 4% выход). ЖХМС: 498,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,04 (с, 1H), 7,82 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,51 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 6,31 (т, *J*=2,0 Гц, 1H), 5,64-5,52 (м, 2H), 4,21 (дд, *J*=11,2, 2,0 Гц, 1H), 4,11 (дд, *J*=10,8, 3,2 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,79 (с, 3H), 2,38 (с, 3H), 2,24-2,17 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,17-1,10 (м, 1H), 0,67-0,59 (м, 1H).

#### Пример 70: Биохимический анализ КАТ6А

[0626] Ингибирование ферментативной активности КАТ6А тестируемыми

соединениями определяют с использованием радиометрического анализа в 384-луночном формате. 10-точечное серийное разведение тестируемых соединений проводят в ДМСО, и затем объем 200 нл переносят в 384-луночный аналитический планшет с помощью Echo (Labcyte). По 10 мкл 2х раствора фермента (5 нМ КАТ6А (активный мотив) в аналитическом буфере (50 мМ Tris-HCl, pH 8,0, 50 мМ KCl, 0,1 мМ ЭДТК, 5% глицерина, 1 мМ DTT)) распределяют по аналитическому планшету, за исключением лунок с низким контролем, в которые переносят 10 мкл буфера для анализа. Планшет инкубируют при комнатной температуре в течение 15 минут перед добавлением 10 мкл 2х [<sup>3</sup>H]-ацетил коэнзима А (Ac-CoA) и раствора смеси субстратного пептида (500 нМ (КАТ6А) [<sup>3</sup>H]-Ac-CoA (PerkinElmer) и 800 нМ (КАТ6А) биотинилированного пептида H4(1-30) (GL Biochem) в буфере для анализа) в каждую лунку для начала реакции. Планшет инкубируют при комнатной температуре в течение 60 мин (КАТ6А), и затем реакцию останавливают добавлением 10 мкл стоп-раствора (холодный Ac-CoA (Cayman) в 1х буфере для анализа). По 25 мкл реакционной смеси в каждую лунку переносят на Flashplate (PerkinElmer) и инкубируют еще 1 час при комнатной температуре. Планшет считывают на Microbeta и процент ингибирования каждой лунки, обработанной соединением, рассчитывают на основе уравнения  $\% \text{ ингибирования} = (\text{Max-образец}) / (\text{Max-Min}) * 100$ , где Max означает сигнал из лунок с высоким контролем с ферментом, и Min означает сигнал из лунок с низким контролем только с буфером для анализа. Данные % ингибирования дополнительно обрабатывают в XL-Fit для получения значений IC<sub>50</sub> с использованием модели 4-параметрической логистической (4PL) сигмоидальной кривой. IC<sub>50</sub> КАТ6А для Соединений 1-69, описанные в Примерах 1-69 показаны в Таблице 2.

ТАБЛИЦА 2

Соединение	КАТ6А IC <sub>50</sub> (нМ)
1	C
2	B
3	A
4	B
5	B
6	B
7	C
8	B
9	B
10	A
11	A
12	B
13	D

Соединение	КАТ6А IC <sub>50</sub> (нМ)
14	A
15	A
16	B
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	B
23	A
24	A
25	A
26	B
27	C
28	B
29	C
30	B
31	A
32	B
33	B
34	A
35	A
36	A
37	A
38	C
39	B
40	C
41	B
42	B
43	B
44	B
45	B
46	A

Соединение	КАТ6А IC <sub>50</sub> (нМ)
47	A
48	A
49	B
50	C
51	A
52	B
53	B
54	A
55	B
56	A
57	A
58	A
59	A
60	A
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	B
68	B
69	A

IC<sub>50</sub> (нМ): 0<A≤10; 10<B≤100; 100<C≤1000; 1000<D

#### **Пример 71: Кинетическая растворимость**

[0627] Кинетическую растворимость тестируемых соединений определяют в 50 мМ фосфатном буфере (pH 7,4). По 10 мкл 10 мМ в ДМСО тестируемого и контрольного соединений добавляют в нижние камеры флаконов whatman miniuniprep, соответственно. 490 мкл 50 мМ РВ (pH 7,4) добавляют в нижние камеры флаконов whatman miniuniprep, соответственно. Образцы растворимости встряхивают в течение по меньшей мере 2 минут. Флаконы miniuniprep встряхивают на шейкере в течение 24 часов при комнатной температуре со скоростью 800 об/мин, и затем центрифугируют в течение 20 минут (например, 4000 об/мин). Miniuniprep прессуют для подготовки фильтратов для впрыскивания в систему ВЭЖХ для расчета концентрации по стандартной кривой. Результаты кинетической растворимости некоторых примеров соединений показаны в

Таблице 3.

ТАБЛИЦА 3

Соединение	Кинетическая растворимость (мкМ)
14	16,1
47	12,1
35	165
46	3,34
24	189

[0628] Судя по данным в Таблице 3, соединения (например, Соединение 35), имеющие -O- в качестве группы X, обладают улучшенной кинетической растворимостью по сравнению с идентичными в остальном соединениями (например, Соединением 47), имеющими углерод в качестве группы X (т.е. -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)-).

#### Пример 72: Проницаемость

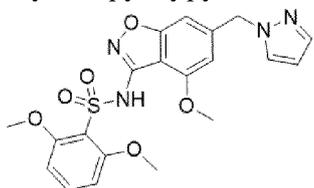
[0629] Проницаемость тестируемых соединений определяют с помощью анализа Сасо-2. Клетки Сасо-2, приобретенные у АТСС, высевают на полиэтиленовые мембраны (PET) в 96-луночные планшеты Corning Insert с плотностью 1×10<sup>5</sup> клеток/см<sup>2</sup> и обновляют среду каждые 4-5 дней до 21-28-го дня для образования конфлюэнтного монослоя клеток. Буфером переноса в исследовании служит HBSS с 10,0 мМ HEPES при pH 7,40±0,05. Тестируемое соединение тестируют при концентрации 2,00 мкМ в двух направлениях в двух повторах. Дигоксин тестируют при концентрации 10,0 мкМ в двух направлениях в двух повторах, тогда как надолол и метопролол тестируют при концентрации 2,00 мкМ в двух повторах в направлении А - В. Конечную концентрацию ДМСО доводят до менее 1%. Планшет инкубируют в течение 2 часов в CO<sub>2</sub> инкубаторе при 37±1°C, с 5% CO<sub>2</sub> при насыщенной влажности без встряхивания. Все образцы после смешивания с ацетонитрилом, содержащим внутренний стандарт, центрифугируют при 3200 g в течение 10 минут. Для надолола и метопролола, 200 мкл раствора супернатанта разводят 600 мкл сверхчистой воды для анализа ЖХ-МС/МС. Для дигоксина и тестируемых соединений, 200 мкл раствора супернатанта разводят 200 мкл сверхчистой воды для анализа ЖХ-МС/МС. Концентрации тестируемых и контрольных соединений в исходном растворе, донорном растворе и акцепторном растворе количественно определяют с помощью методик ЖХ-МС/МС с использованием соотношения площадей пиков анализируемого вещества/внутреннего стандарта. После анализа переноса применяют анализ отторжения люцифера желтого для определения целостности монослоя клеток Сасо-2. Результаты проницаемости некоторых примеров соединений показаны в Таблице 4.

ТАБЛИЦА 4

Соединение	Среднее P <sub>app</sub> (10 <sup>-6</sup> см/с) А - В	Коэффициент эффлюкса
PF-9363*	0,628	42,4

14	0,439	59,6
47	3,53	12,3
35	8,59	5,06
9	11,8	3,66
19	3,47	13,2
22	3,45	6,87
23	1,30	14,2
24	12,9	3,2
28	2,38	9,58
46	2,66	15,3
55	1,46	12,3
56	5,28	2,84
57	3,38	6,28
58	5,14	6,17
59	6,20	4,53
60	13,7	1,33
61	9,38	1,76
62	10,6	3,16
63	6,48	2,88
64	9,00	2,82
66	6,83	4,25
67	10,9	1,40
68	2,29	9,74

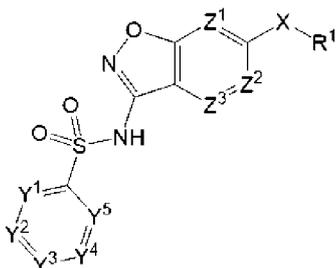
\*PF-9363 представляет собой Пример 98 в WO2020/254946 A1, имеющий следующую структуру:



[0630] Из данных в Таблице 4, соединение **35**, имеющее -O- в качестве X группы, имеет улучшенную проницаемость по сравнению с соответствующим соединением **47**, имеющим углерода в качестве X группы (т.е. -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)-). Типовые соединения по изобретению, имеющие -O- или -S- в качестве X группы, имеют улучшенную проницаемость по сравнению с PF-9363.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение Формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (I);

где:

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

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

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

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

$Y^5$  представляет собой  $CR^{5a}$  или N;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$  или N;

$Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$  или N; где по меньшей мере один из  $Y^1$ ,  $Y^2$ ,  $Y^3$ ,  $Y^4$ ,  $Y^5$ ,  $Z^1$ ,  $Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой N;

X выбран из  $-C(R^6)(R^{6a})-$ ,  $-O-$  и  $-N(R^7)-$ ;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$

алкокси, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила и С<sub>1-9</sub>гетероарила;

R<sup>7</sup> выбран из водорода, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила и С<sub>1-9</sub>гетероарила, где С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>3-6</sub>циклоалкил, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил и С<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила и С<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран из водорода, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила и С<sub>1-9</sub>гетероарила, где С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>3-6</sub>циклоалкил, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил и С<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила и С<sub>1-9</sub>гетероарила;

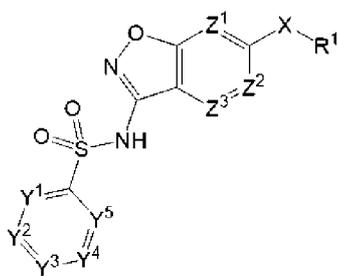
каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из водорода, С<sub>1-6</sub>алкила и С<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, С<sub>1-6</sub>алкила и С<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила и С<sub>1-9</sub>гетероарила, где С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>3-6</sub>циклоалкил, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил и С<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила и С<sub>1-9</sub>гетероарила; и

каждый R<sup>15a</sup> и каждый R<sup>15b</sup> независимо выбран из галогена, оксо, -CN, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -CH<sub>2</sub>-С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила, -CH<sub>2</sub>-С<sub>6-10</sub>арила, С<sub>1-9</sub>гетероарила, -CH<sub>2</sub>-С<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-С<sub>3-10</sub>циклоалкил, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-С<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-С<sub>1-9</sub>гетероарил и С<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

2. Соединение Формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (I');

где:

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

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

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

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

$Y^5$  представляет собой  $CR^{5a}$  или N;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$  или N;

$Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$  или N;

X представляет собой -O- или -S-; или

X выбран из  $-C(R^6)(R^{6a})-$  и  $-N(R^7)-$  и где по меньшей мере один из  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4, Y^5, Z^1, Z^2$  и  $Z^3$  представляет собой N;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{4a}, R^{5a}, R^{1b}, R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}, -SR^{10}, -SF_5, -N(R^{10})(R^{11}), -C(O)OR^{10}, -OC(O)N(R^{10})(R^{11}), -N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11}), -N(R^{12})C(O)OR^{13}, -N(R^{12})S(O)_2R^{13}, -C(O)R^{13}, -S(O)R^{13}, -OC(O)R^{13}, -C(O)N(R^{10})(R^{11}), -C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11}), -N(R^{12})C(O)R^{13}, -S(O)_2R^{13}, -S(O)_2N(R^{10})(R^{11}), S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11}), -CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11}), -CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}, -CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

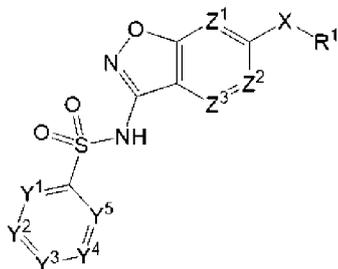
каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$

$_6$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила; и

каждый  $R^{15a}$  и каждый  $R^{15b}$  независимо выбран из галогена, оксо-, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо-, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ .

### 3. Соединение Формулы (I') или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (I');

где:

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

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

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

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

$Y^5$  представляет собой  $CR^{5a}$  или N;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$  или N;

$Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$  или N;

X представляет собой -O-;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1a}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

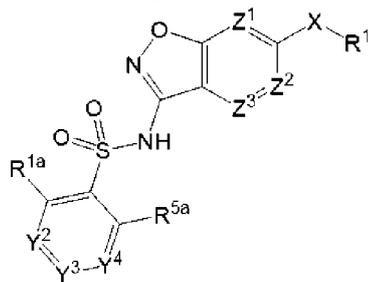
каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидрокси,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила; и

каждый  $R^{15a}$  и каждый  $R^{15b}$  независимо выбран из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ .

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль,

имеющее структуру Формулы (Ia):



Формула (Ia).

5. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ .

6. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  независимо выбраны из водорода и  $-OR^{10}$ .

7. Соединение по любому из пп. 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{1a}$  и  $R^{5a}$  представляют собой  $-OR^{10}$ .

8. Соединение по любому из пп. 5-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

9. Соединение по любому из пп. 5-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_3$ .

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Y^2$  представляет собой N;

$Y^3$  представляет собой  $CR^{3a}$ ; и

$Y^4$  представляет собой  $CR^{4a}$ .

11. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Y^2$  представляет собой  $CR^{2a}$ ;

$Y^3$  представляет собой N; и

$Y^4$  представляет собой  $CR^{4a}$ .

12. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Y^2$  представляет собой N;

$Y^3$  представляет собой  $CR^{3a}$ ;

$Y^4$  представляет собой N.

13. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Y^2$  представляет собой  $CR^{2a}$ ;

$Y^3$  представляет собой  $CR^{3a}$ ; и

$Y^4$  представляет собой  $CR^{4a}$ .

14. Соединение по любому из пп. 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  
 $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и  
 $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ .

15. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Z^1$  представляет собой N;  
 $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и  
 $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ .

16. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  
 $Z^2$  представляет собой N; и  
 $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ .

17. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  
 $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ; и  
 $Z^3$  представляет собой N.

18. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ .

19. Соединение по любому из пп. 1-18 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила.

20. Соединение по любому из пп. 1-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  представляют собой водород.

21. Соединение по любому из пп. 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  
 $Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$ ;  
 $Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$ ;  
 $Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$ ;

$R^{1a}$  и  $R^{5a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ ; и

$R^{2a}$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{4a}$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил.

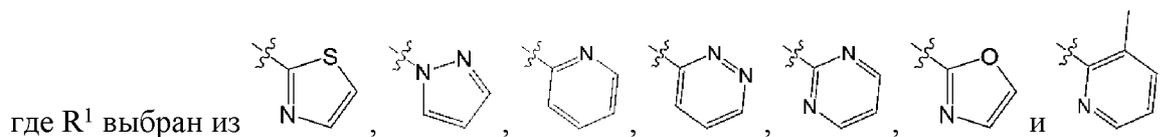
22. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил.

23. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил.

24. Соединение по п. 21 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил,

пиримидинил, пиридазинил и пиридинил, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>.

25. Соединение по любому из пп. 1-21 или его фармацевтически приемлемая соль,



26. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль,



27. Соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемая соль,



28. Соединение по любому из пп. 21-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>10</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

29. Соединение по любому из пп. 1-4 или 21-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

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

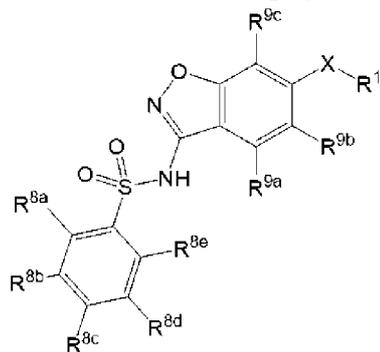
Y<sup>3</sup> представляет собой CR<sup>3a</sup>; и

Y<sup>4</sup> представляет собой CR<sup>4a</sup>.

30. Соединение по любому из пп. 1-4 или 21-28 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y<sup>2</sup> представляет собой N.

31. Соединение по любому из пп. 1-4 или 21-27 или его фармацевтически приемлемая соль, где Y<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>2a</sup>.

32. Соединение Формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (II);

где:

X выбран из -C(R<sup>6</sup>)(R<sup>6a</sup>)-, -O- и -N(R<sup>7</sup>)-;

R<sup>1</sup> представляет собой C<sub>1-9</sub>гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15a</sup>;

R<sup>6</sup> и R<sup>6a</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила,

C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

R<sup>7</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>8d</sup>, R<sup>8e</sup>, R<sup>9b</sup> и R<sup>9c</sup> каждый независимо выбран из водорода, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15b</sup>;

R<sup>9a</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>14</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15c</sup> и где C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15d</sup>; или R<sup>9a</sup> и R<sup>9b</sup> объединены с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероарила, где C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил и C<sub>2-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из R<sup>15e</sup>;

каждый R<sup>10</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или

трия группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

R<sup>14</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила, где C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила; и

каждый R<sup>15a</sup>, каждый R<sup>15b</sup>, каждый R<sup>15c</sup>, каждый R<sup>15d</sup> и каждый R<sup>15e</sup> независимо выбран из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>).

33. Соединение по п. 32 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>9b</sup> выбран из водорода, галогена и C<sub>1-6</sub>алкила.

34. Соединение по п. 32 или 33 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>9b</sup> представляет собой водород.

35. Соединение по любому из пп. 32-34 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>9a</sup> представляет собой -OR<sup>14</sup>.

36. Соединение по п. 35 или его фармацевтически приемлемая соль, где R<sup>14</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил.

37. Соединение по любому из пп. 32-36 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероарила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15e}$ .

38. Соединение по п. 37 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15e}$ .

39. Соединение по п. 38 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{9a}$  и  $R^{9b}$  объединены с образованием  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила.

40. Соединение по любому из пп. 1, 2 или 4-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})-$ .

41. Соединение по любому из пп. 1-40 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  и  $R^{6a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила и  $-OH$ .

42. Соединение по любому из пп. 1-41 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^6$  и  $R^{6a}$  представляют собой водород.

43. Соединение по любому из пп. 1-39 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой  $-O-$ .

44. Соединение по любому из пп. 32 или 40-43 или его фармацевтически приемлемая соль, где

$R^{8a}$  и  $R^{8e}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ ; и

$R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$ ,  $R^{9b}$  и  $R^{9c}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил; и

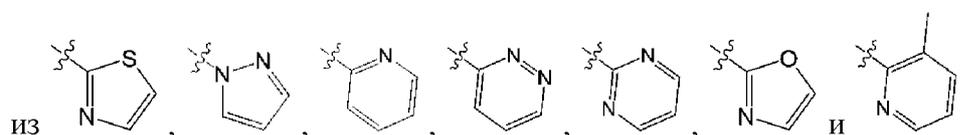
$R^{9a}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{14}$ , где  $R^{14}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил.

45. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил.

46. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил.

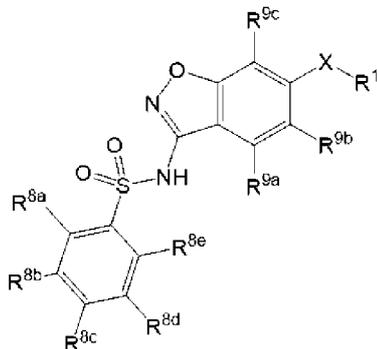
47. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

48. Соединение по п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  выбран



49. Соединение по любому из пп. 44-48 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{14}$  представляет собой  $C_{1-6}$ галогеналкил.

50. Соединение Формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (III);

где:

X выбран из -O- и -N( $R^7$ )-;

$R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^7$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

$R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$ ,  $R^{8e}$ ,  $R^{9b}$  и  $R^{9c}$  каждый независимо выбран из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -SF<sub>5</sub>, -N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ), -N( $R^{12}$ )C(O)N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ), -N( $R^{12}$ )C(O)OR<sup>13</sup>, -N( $R^{12}$ )S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ), -C(O)C(O)N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ), -N( $R^{12}$ )C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ), S(=O)(=NH)N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ), -CH<sub>2</sub>C(O)N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ), -CH<sub>2</sub>N( $R^{12}$ )C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N( $R^{10}$ )( $R^{11}$ ), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

$R^{9a}$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила и -OR<sup>14</sup>;

каждый  $R^{10}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{11}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

$R^{14}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{3-6}$ циклоалкила; и

каждый  $R^{15a}$  и каждый  $R^{15b}$  независимо выбран из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ .

51. Соединение по п. 50 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{9b}$  выбран из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила.

52. Соединение по п. 50 или 51 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{9b}$  представляет собой водород.

53. Соединение по любому из пп. 50-52 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{9a}$  представляет собой  $-OR^{14}$ .

54. Соединение по п. 53 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{14}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

55. Соединение по любому из пп. 50-54 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{9a}$  представляет собой  $-OCH_3$ .

56. Соединение по любому из пп. 50-55 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой -O-.

57. Соединение по любому из пп. 32-56 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{8a}$  и  $R^{8e}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ .

58. Соединение по любому из пп. 32-57 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{8a}$  и  $R^{8e}$  независимо выбраны из водорода и  $-OR^{10}$ .

59. Соединение по любому из пп. 32-58 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{8a}$  и  $R^{8e}$  представляют собой  $-OR^{10}$ .

60. Соединение по любому из пп. 51-59 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

61. Соединение по любому из пп. 51-60 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{10}$  представляет собой  $-CH_3$ .

62. Соединение по любому из пп. 32-61 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  и  $R^{9c}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ .

63. Соединение по любому из пп. 32-62 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  и  $R^{9c}$  независимо выбраны из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила.

64. Соединение по любому из пп. 32-63 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$  и  $R^{9c}$  представляют собой водород.

65. Соединение по п. 50 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{8a}$  и  $R^{8e}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ ; и

$R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{8d}$ ,  $R^{9b}$  и  $R^{9c}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{10}$ , где  $R^{10}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил; и

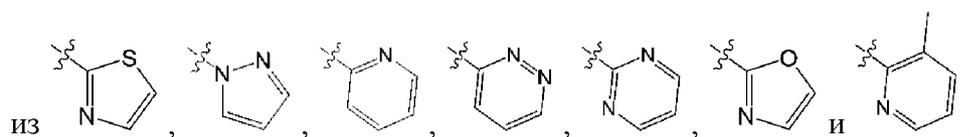
$R^{9a}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила и  $-OR^{14}$ , где  $R^{14}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил.

66. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5 или 6-членный гетероарил.

67. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой необязательно замещенный 5-членный гетероарил.

68. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

69. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  выбран



70. Соединение по п. 65 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$



71. Соединение по любому из пп. 65-70 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^{14}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил.

72. Соединение по любому из пп. 1-21, 28-44, 49-65 или 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ .

73. Соединение по п. 72 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, выбранный из пиразолила, имидазолила, изоксазолила, тиазолила, оксазолила, пиримидинила, пиридазинила и пиридинила, где пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил не замещены.

74. Соединение по п. 72 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой незамещенный пиразолил.

75. Соединение по п. 72 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой незамещенный пиридинил.

76. Соединение по любому из пп. 1-21, 28-44, 49-65 или 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой пиразолил, имидазолил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, пиримидинил, пиридазинил и пиридинил..

77. Соединение по любому из пп. 1-21, 28-44, 49-65 или 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный имидазолил.

78. Соединение по любому из пп. 1-21, 28-44, 49-65 или 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный изоксазолил.

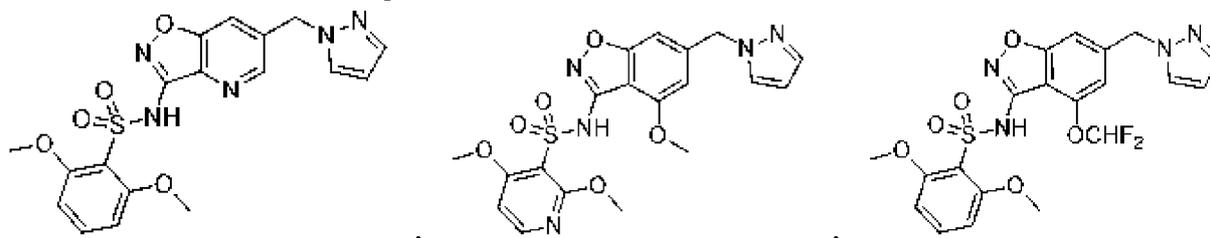
79. Соединение по любому из пп. 1-21, 28-44, 49-65 или 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный тиазолил.

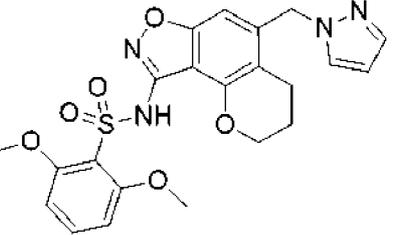
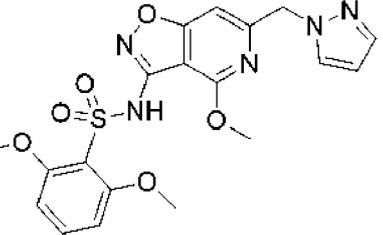
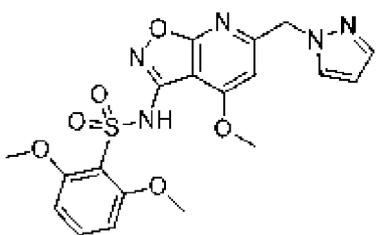
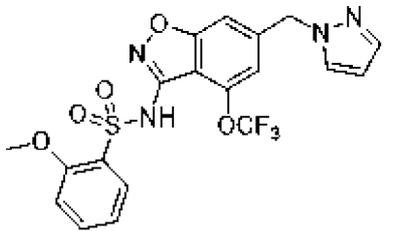
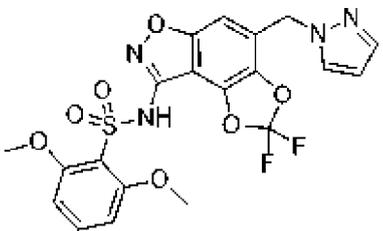
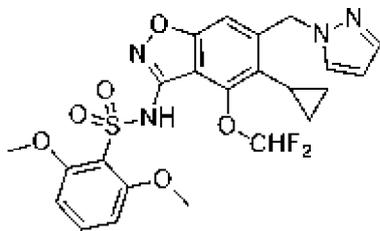
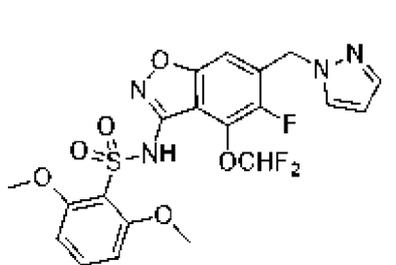
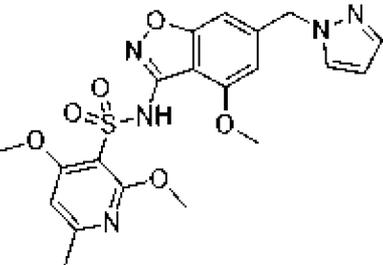
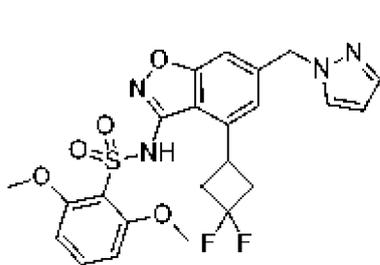
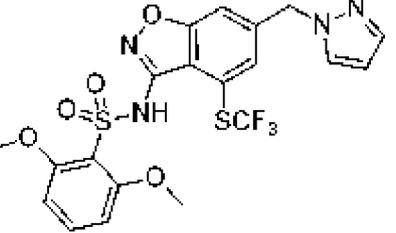
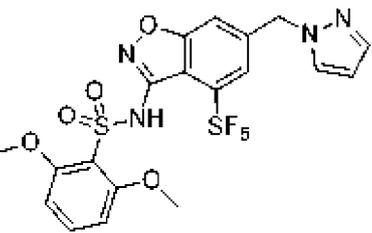
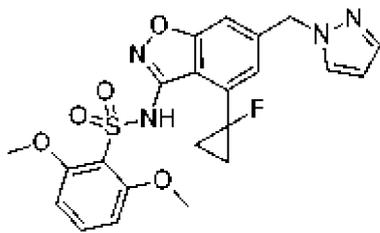
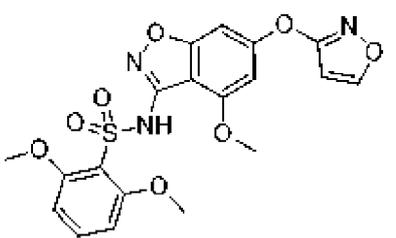
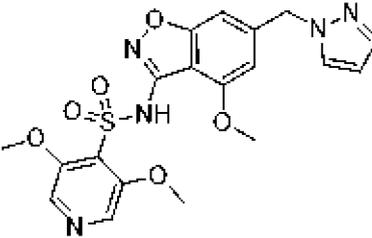
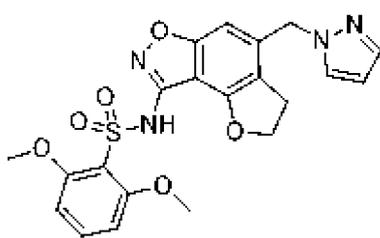
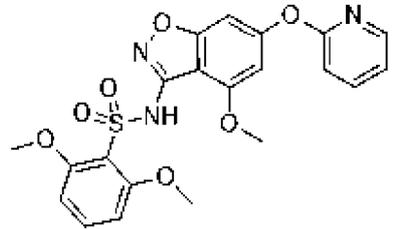
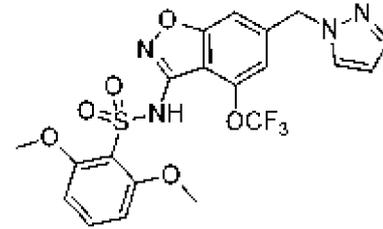
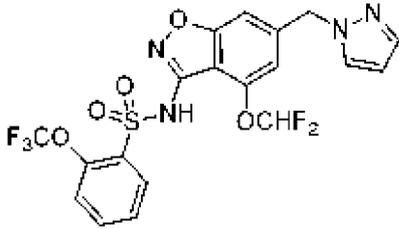
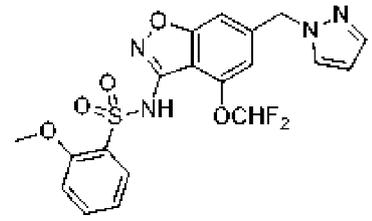
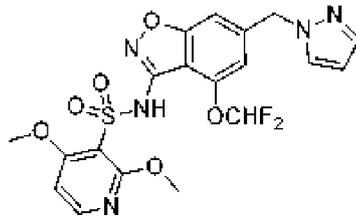
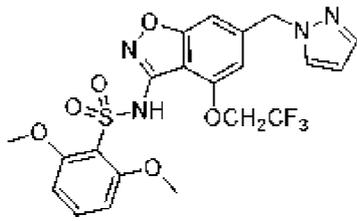
80. Соединение по любому из пп. 1-21, 28-44, 49-65 или 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный оксазолил.

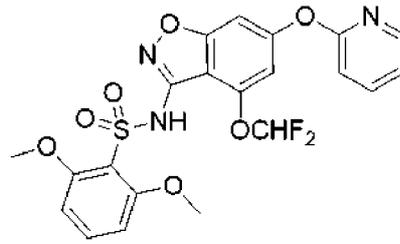
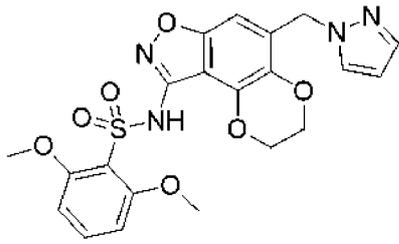
81. Соединение по любому из пп. 1-21, 28-44, 49-65 или 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиримидинил.

82. Соединение по любому из пп. 1-21, 28-44, 49-65 или 71 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой замещенный или незамещенный пиридазинил.

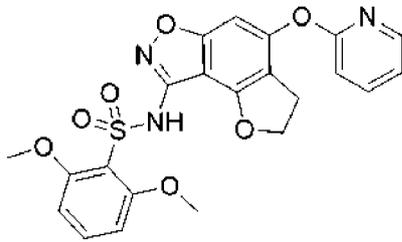
83. Соединение, выбранное из:





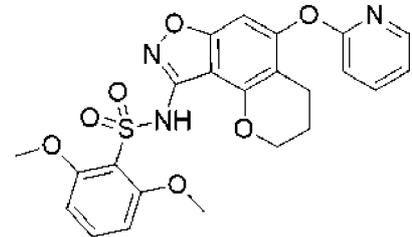
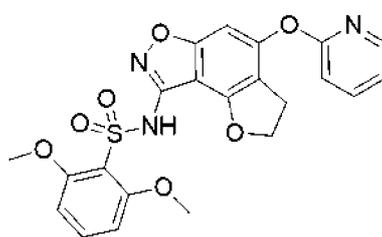
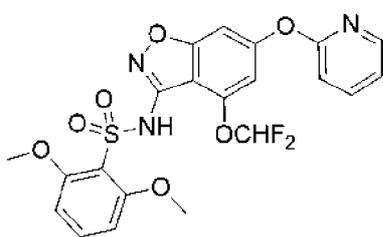
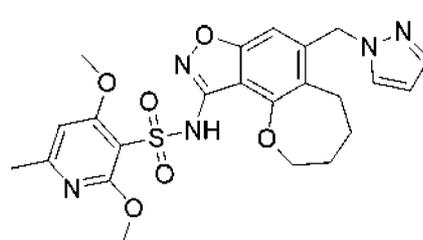
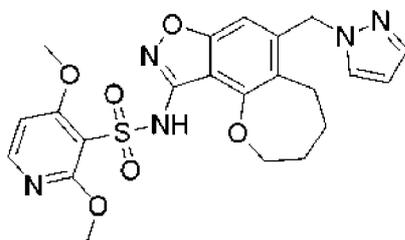
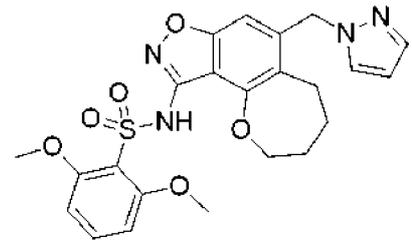
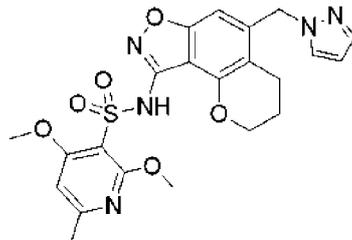
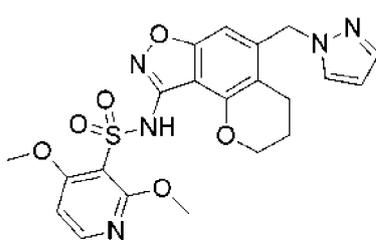
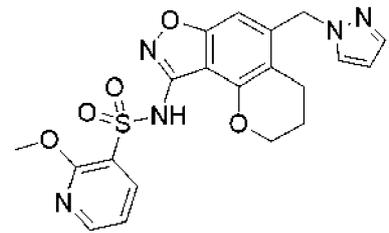
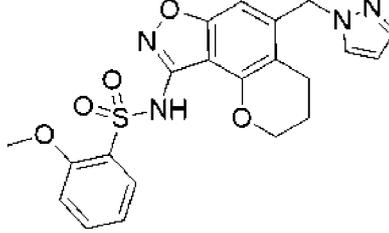
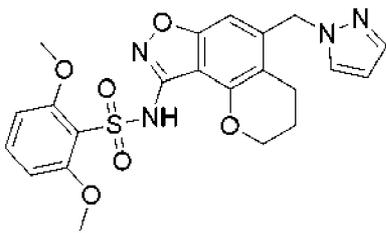
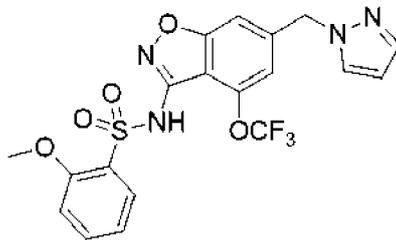
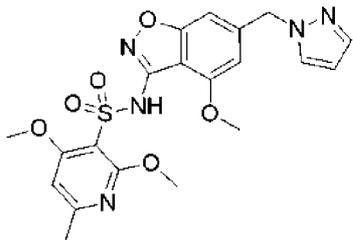


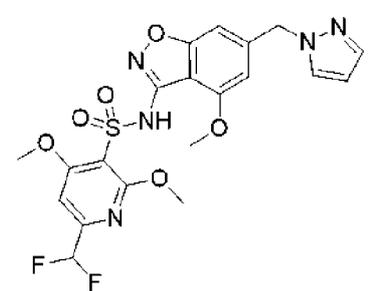
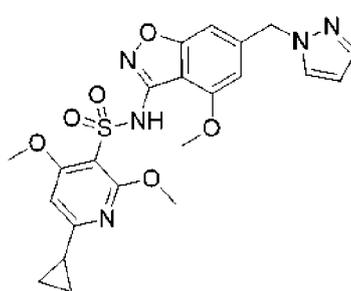
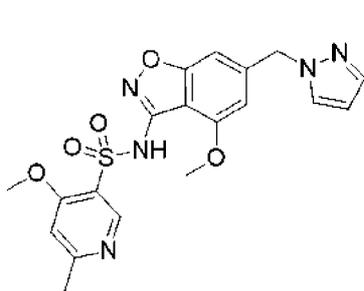
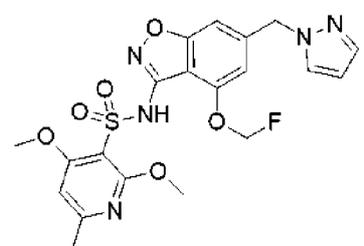
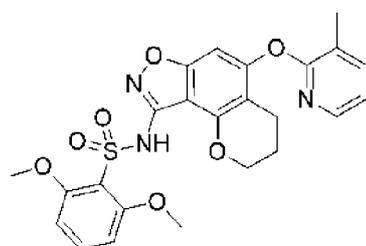
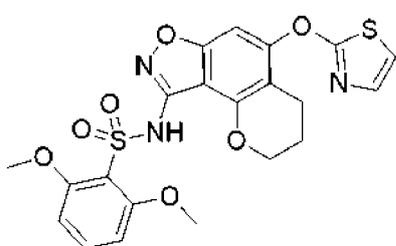
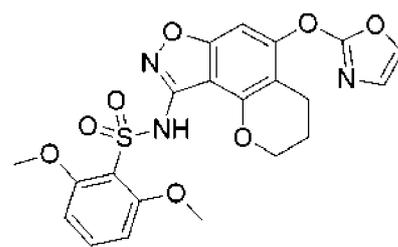
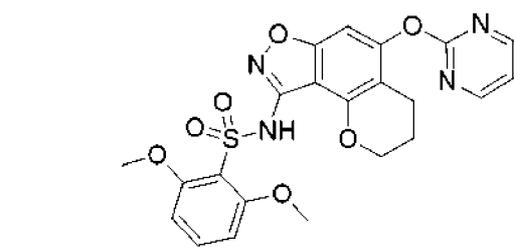
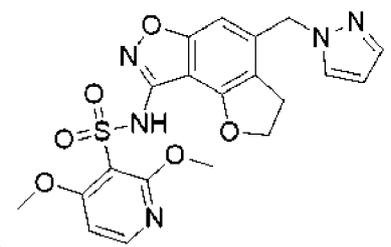
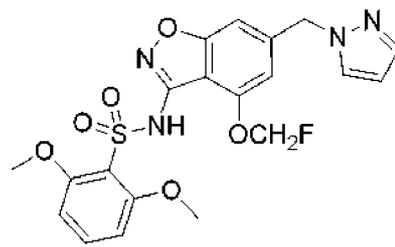
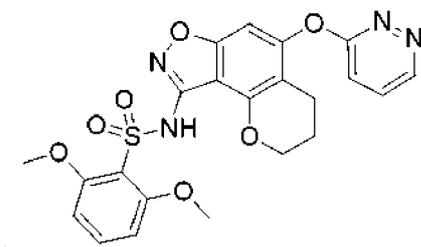
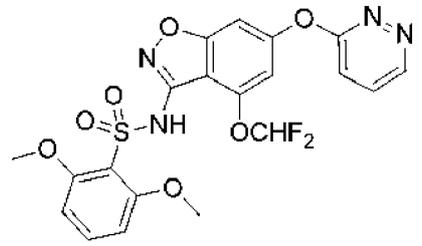
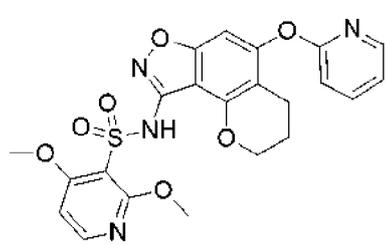
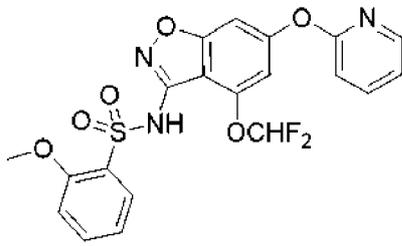
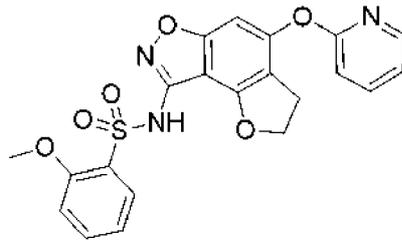
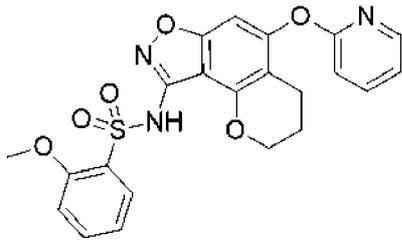
и

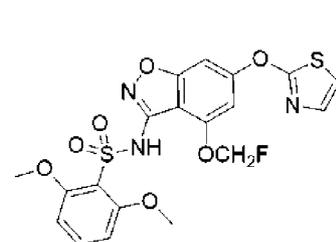
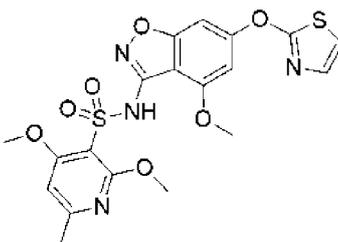
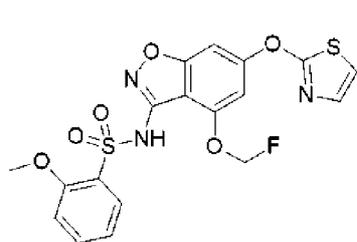
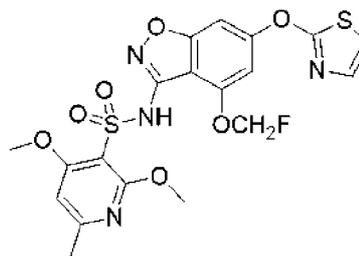
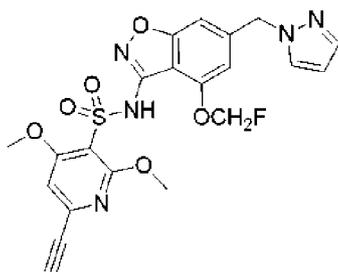
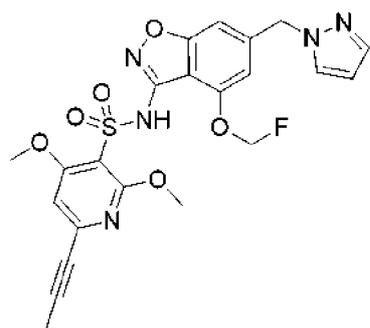
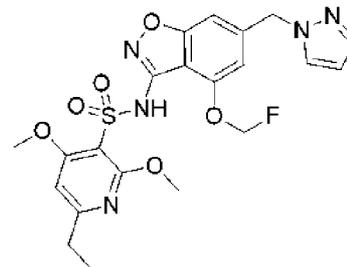
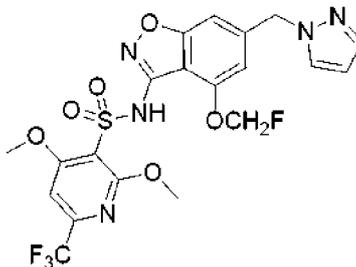
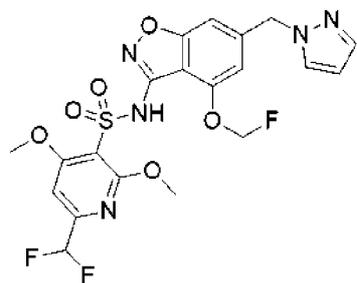
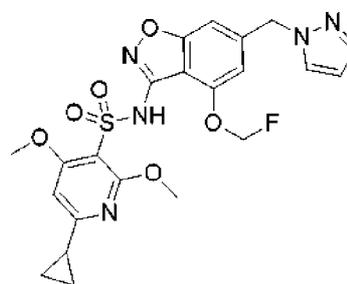
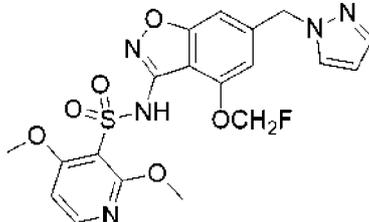
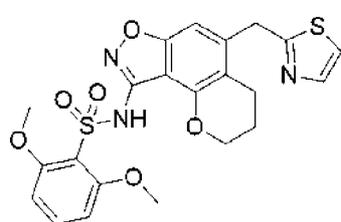
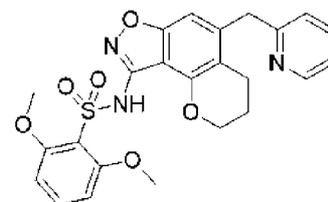
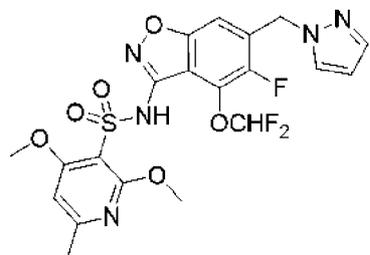
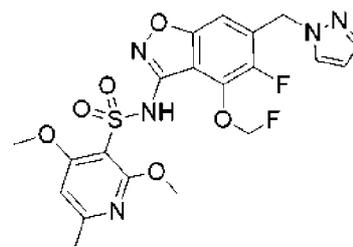
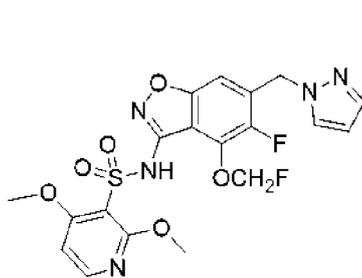
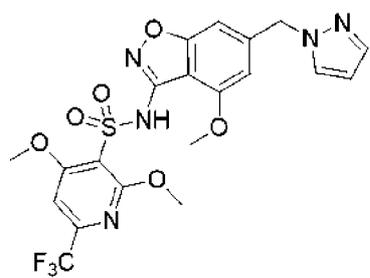


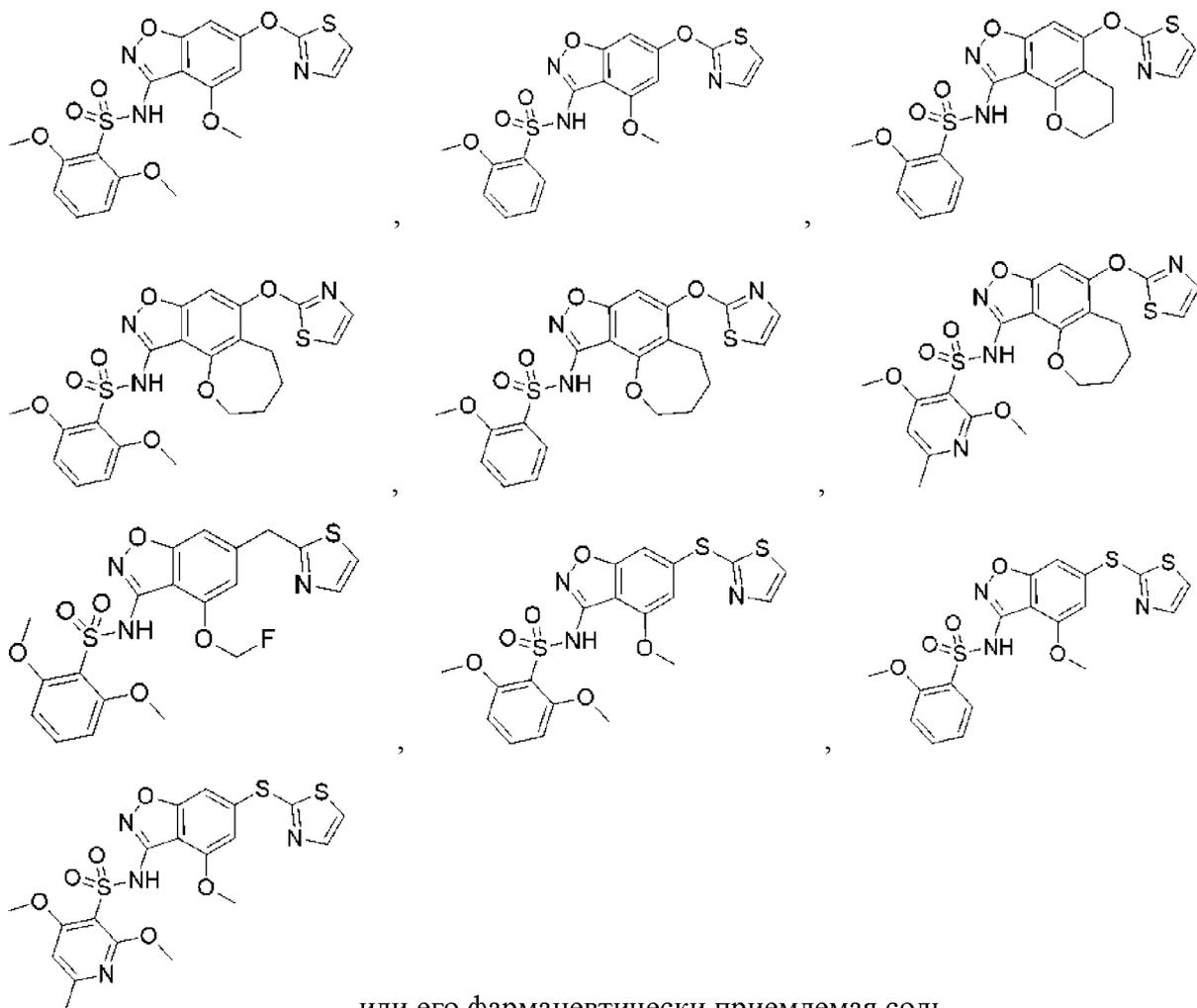
или его фармацевтически приемлемая соль.

84. Соединение, выбранное из:



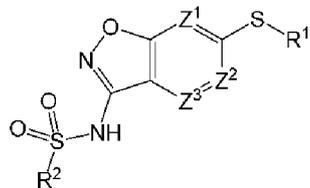






или его фармацевтически приемлемая соль.

85. Соединение Формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (IV),

где:

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$Z^2$  представляет собой  $CR^{2b}$  или N;

$Z^3$  представляет собой  $CR^{3b}$  или N;

$R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1b}$ ,  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,

$C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

или  $R^{2b}$  и  $R^{3b}$  взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила или  $C_{1-9}$ гетероарила; где  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15e}$ ;

каждый  $R^{15a}$ , каждый  $R^{15b}$  и каждый  $R^{15c}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

каждый  $R^{15e}$  независимо представляют собой галоген, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,

$C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  
 $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-$   
 $CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

или два  $R^{15e}$  на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием  $C_2$ алкенилена;

или два  $R^{15e}$  на одном и том же атоме взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

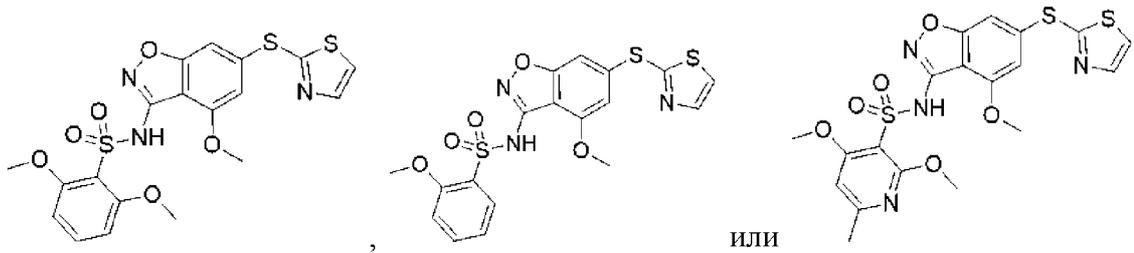
или два  $R^{15e}$  на разных атомах взяты вместе с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила или  $C_{1-9}$ гетероарила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ;

каждый  $R^{10}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

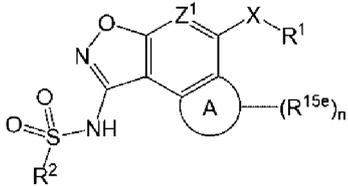
каждый  $R^{11}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил;

каждый  $R^{12}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или  $C_{1-6}$ галогеналкил; и каждый  $R^{13}$  независимо представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила.

86. Соединение по п. 85 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет структуру



87. Соединение Формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (V),

где:

$R^2$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})$ -,  $-S$ -,  $-O$ - или  $-N(R^7)$ -;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксигруппы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

или  $R^6$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с образованием оксо;

$R^7$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$

6алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксигруппы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

Кольцо А представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил;

каждый R<sup>15a</sup>, каждый R<sup>15b</sup> и каждый R<sup>15c</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

каждый R<sup>15e</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

или два R<sup>15e</sup> на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием

С<sub>2</sub>алкенилена;

или два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием С<sub>3-6</sub>циклоалкила или С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

или два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила или С<sub>1-9</sub>гетероарила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

n равен 0-6;

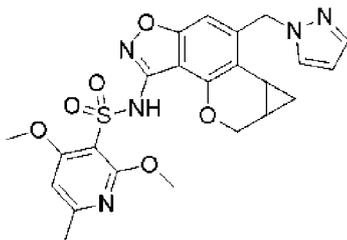
каждый R<sup>10</sup> представляет собой водород, С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>1-6</sub>галогеналкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>3-6</sub>циклоалкил, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил и С<sub>1-9</sub>гетероарил, где С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>3-6</sub>циклоалкил, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил и С<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила и С<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> представляет собой водород, С<sub>1-6</sub>алкил или С<sub>1-6</sub>галогеналкил;

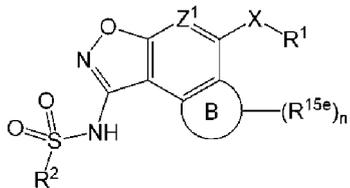
каждый R<sup>12</sup> представляет собой водород, С<sub>1-6</sub>алкил или С<sub>1-6</sub>галогеналкил; и

каждый R<sup>13</sup> представляет собой С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>3-6</sub>циклоалкил, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил или С<sub>1-9</sub>гетероарил, где С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>3-6</sub>циклоалкил, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил и С<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила и С<sub>1-9</sub>гетероарила.

88. Соединение по п. 87 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение имеет структуру



89. Соединение Формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль:



Формула (VI),

где:

$R^2$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещен одной, двумя, тремя или четырьмя группами, выбранными из  $R^{15c}$ ;

$Z^1$  представляет собой  $CR^{1b}$  или N;

$R^1$  представляет собой  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил или  $C_{1-9}$ гетероарил; каждый необязательно замещенный одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15a}$ ;

$R^{1b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-SF_5$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ ,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из  $R^{15b}$ ;

X представляет собой  $-C(R^6)(R^{6a})$ -,  $-S$ -,  $-O$ - или  $-N(R^7)$ -;

$R^6$  и  $R^{6a}$  независимо представляют собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{1-6}$ галогеналкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{10}$ ,  $-SR^{10}$ ,  $-N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)OR^{10}$ ,  $-OC(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)OR^{13}$ ,  $-N(R^{12})S(O)_2R^{13}$ ,  $-C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)R^{13}$ ,  $-OC(O)R^{13}$ ,  $-C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-S(O)_2R^{13}$ ,  $-S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ -,  $S(O)(NH)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$ ,  $-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{13}$  или  $-CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

или  $R^6$  и  $R^{6a}$  взяты вместе с образованием оксо;

$R^7$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена,  $-CN$ , гидроксид,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

Кольцо В представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>6-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил;

каждый R<sup>15a</sup>, каждый R<sup>15b</sup> и каждый R<sup>15c</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

каждый R<sup>15e</sup> независимо представляют собой галоген, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> или -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>6-10</sub>арил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

или два R<sup>15e</sup> на соседних атомах углерода взяты вместе с образованием C<sub>2</sub>алкенилена;

или два R<sup>15e</sup> на одном и том же атоме взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила или C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -

OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

или два R<sup>15e</sup> на разных атомах взяты вместе с образованием C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила или C<sub>1-9</sub>гетероарила; каждый необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, необязательно выбранными из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>10</sup>, -SR<sup>10</sup>, -N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)OR<sup>10</sup>, -OC(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)OR<sup>13</sup>, -N(R<sup>12</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)R<sup>13</sup>, -OC(O)R<sup>13</sup>, -C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), S(O)(NH)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)C(O)R<sup>13</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>13</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)(R<sup>11</sup>);

n равен 0-6;

каждый R<sup>10</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>11</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил;

каждый R<sup>12</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или C<sub>1-6</sub>галогеналкил; и

каждый R<sup>13</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил или C<sub>1-9</sub>гетероарил, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, выбранными из галогена, -CN, гидроксид, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила.

90. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-89 или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

91. Способ ингибирования лизинацетилтрансферазы 6А (КАТ6А) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-89 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 90.

92. Способ модулирования активности лизинацетилтрансферазы 6А (КАТ6А) у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по любому из пп. 1-89 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 90.

93. Способ по п. 91 или 92, отличающийся тем, что субъект имеет рак.

94. Способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему соединения по любому из пп. 1-89 или его фармацевтически

приемлемой соли.

95. Способ лечения рака у млекопитающего, нуждающегося в этом, включающий введение млекопитающему фармацевтической композиции по п. 90.

96. Способ по любому из пп. 93-95, где рак выбран из рака легких, мезотелиомы, рака костей, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака головы или шеи, кожной или внутриглазной меланомы, рака матки, рака яичников, рака прямой кишки, рака желудка, гепатоцеллюлярной карциномы, рака толстой кишки, рака молочной железы, рака эндометрия, рака шейки матки, рака влагалища, болезни Ходжкина, рака пищевода, рака тонкой кишки, рака эндокринной системы, рака щитовидной железы, рака парашитовидной железы, рака надпочечника, саркомы мягких тканей, рака уретры, рака полового члена, рака предстательной железы, гемобластозов, хронического или острого лейкоза, лимфоцитарных лимфом, рака мочевого пузыря, рака почки или мочеточника, почечно-клеточного рака, рака почечной лоханки, новообразований центральной нервной системы (ЦНС), первичной лимфомы ЦНС, опухолей оси позвоночника, глиобластомы, глиомы ствола головного мозга, аденомы гипофиза или комбинации двух или нескольких из вышеперечисленных раков.

97. Способ по любому из пп. 93-95, где рак выбран из ER-положительного рака молочной железы, глиобластомы, немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), мелкоклеточного рака легкого (SCLC), меланомы, рака яичников, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, колоректального рака (CRC), гепатоцеллюлярной карциномы (HCC), почечно-клеточной карциномы (RCC), лейкоза, лимфомы или множественной миеломы, острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML) и неходжкинской лимфомы.

98. Способ по любому из пп. 93-95, где рак представляет собой солидную опухоль с амплификацией или сверхэкспрессией КАТ6А/6В и лейкоз, или солидную опухоль со слитым белком КАТ6А/6В, полученным при хромосомной транслокации.