

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202491339** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
**2024.09.16**

(22) Дата подачи заявки  
**2022.11.22**

(51) Int. Cl. **C07D 417/10** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**A61K 31/433** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61K 31/506** (2006.01)  
**A61K 35/17** (2015.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C12N 5/078** (2010.01)

---

(54) **СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОАТОМЫ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

---

(31) **63/282,614; 63/406,215**

(32) **2021.11.23; 2022.09.13**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/050777**

(87) **WO 2023/096928 2023.06.01**

(71) Заявитель:  
**КАМКВОТ БАЙОСАЙЕНСИЗ ИНК.**  
**(US)**

(72) Изобретатель:

**Ли Ляньшэн, Чжу Сюэнь, Жэнь  
Пинда, Дин Джонатан, Со Ломон, Лю  
И (US)**

(74) Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

---

(57) Настоящее изобретение предусматривает соединения и фармацевтические композиции, содержащие их. Соединения, их фармацевтические композиции и способы их применения обладают широким диапазоном полезных свойств в качестве терапевтических, диагностических и исследовательских инструментов. Рассматриваемые композиции и способы особенно пригодны для усиления иммунного ответа и/или применимы для лечения рака и других заболеваний.

**A1**

**202491339**

**202491339**

**A1**

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581351EA/055

### СОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОАТОМЫ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

#### ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

Настоящая заявка испрашивает преимущество по отношению к предварительным заявкам на патент США №№ 63/282,614, поданной 23 ноября 2021 г. и 63/406,215, поданной 13 сентября 2022 г., каждая из которых включена посредством ссылки во всей своей полноте.

#### УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

RTPN2 кодирует протеинтирозинфосфатазу, которая была вовлечена в ряд внутриклеточных сигнальных путей иммунных клеток. RTPN2 может негативно регулировать передачу сигналов  $\alpha\beta$  TCR T-клеточного рецептора (TCR) путем дефосфорилирования и инактивации, например, киназы семейства Src, включая LCK. Кроме того, RTPN2 может антагонизировать опосредованную факторами роста или цитокинами передачу сигналов, необходимых для обеспечения функции, гомеостаза и/или дифференциации T-клеток, путем дефосфорилирования и инактивации киназ семейства JAK, например, JAK-1 и JAK-3, и/или субстратов-мишеней киназ семейства JAK, например, STAT-1, STAT-3 и STAT-5.

Согласно результатам полногеномных исследований ассоциаций, однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) RTPN2 связаны с развитием нескольких аутоиммунных заболеваний человека, включая без ограничений диабет 1 типа, ревматоидный артрит, болезнь Крона и целиакию. Например, вариант RTPN2, rs1893217(C), был связан с уменьшением экспрессии мРНК RTPN2 в CD4+ T-клетках приблизительно на 40%, а также с развитием диабета 1 типа. Кроме того, было показано, что уровни экспрессии мРНК RTPN2 в тканях рака легкого выше, чем в нормальных тканях легкого или смежных нормальных тканях, и такая сверхэкспрессия RTPN2 способствует пролиферации клеток рака легкого. Кроме того, два SNP RTPN2, rs2847297 и rs2847282 были связаны со снижением как экспрессии мРНК RTPN2, так и риска развития рака легких, особенно риска плоскоклеточной карциномы легкого.

Рак является второй основной причиной смерти людей. В 2018 г. в мире насчитывалось около 10 миллионов смертей от рака и было диагностировано 17 миллионов новых случаев. Только в Соединенных Штатах рак ежегодно вызывает смерть более полумиллиона человек, при этом ежегодно диагностируется около 1,7 миллиона новых случаев заболевания (не считая базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи). На долю рака легких, печени, желудка и кишечника приходится более четырех из десяти случаев смерти от рака во всем мире.

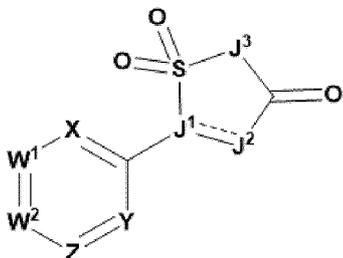
Адоптивный перенос генно-модифицированных лимфоидных клеток, в частности T-клеток (т. е. АСТ), является новой методикой лечения рака. В то время как эффективность была продемонстрирована в ряде гематологических видов рака, включая ALL, CLL, DLBCL, FL и множественную миелому, ее эффективность в лечении солидных опухолей

еще предстоит установить. Современная иммуноклеточная терапия (например, CAR-T терапия) страдает от ряда глубоких недостатков. Производство Т-клеток и клональная экспансия являются крайне неэффективными и дорогостоящими. При введении в организм пациента противоопухолевая активность Т-клеток и их количество могут быть снижены в иммуносупрессивном микроокружении, часто встречающемся в опухоли. Кроме того, CAR-T терапия ограничена жизнеугрожающими токсинами у более чем 30% пациентов. Токсические эффекты в основном проявляются в виде синдрома выброса цитокинов (CRS), который характеризуется ранней фазой с лихорадкой, гипотонией и повышением уровней различных цитокинов и поздней фазой, связанной с неврологическими явлениями, несовместимыми с жизнью.

### КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ввиду вышесказанного, существует значительная потребность в альтернативных композициях и способах лечения рака и/или проведения иммунотерапии. Композиции и способы по настоящему изобретению решают эту задачу и также обеспечивают дополнительные преимущества. Способность RTPN2 выступать в качестве негативного регулятора иммунорецепторных путей (например, передачи сигналов TCR) и способствовать пролиферации раковых клеток может быть использована для лечения рака и опухолей. Различные аспекты настоящего изобретения обеспечивают композиции и способы индуцирования активности лимфоидных клеток.

В аспекте представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I); где:

или:  $W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$  или N; или  $W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  или N и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ ;

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{1a}$  выбран из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{2a}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

X представляет собой N или C(R<sup>3</sup>);

Y представляет собой N или C(R<sup>4</sup>);

Z представляет собой N или C(R<sup>5</sup>);

$R^3$  выбран из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20c}$ ;

$R^4$  выбран из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20d}$ ;

$R^5$  выбран из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20e}$ ;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>12</sup>,



9гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20j</sup>; или R<sup>10</sup> и R<sup>10a</sup> объединены 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 одним, двумя или тремя R<sup>20j</sup>;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</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 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>3-10</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 и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20k</sup>;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила; или R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R<sup>20l</sup>;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>15</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>1-6</sub>гетероалкила, 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>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>1-6</sub>гетероалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20m</sup>;

каждый R<sup>16</sup> независимо выбран из -C<sub>1-6</sub>алкилен-OP(O)(OR<sup>16a</sup>)(OR<sup>16b</sup>) и -P(O)(OR<sup>16a</sup>)(OR<sup>16b</sup>); где C<sub>1-6</sub>алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя R<sup>20n</sup>; или -C<sub>1-6</sub>алкилен-OC(O)-R<sup>16c</sup>, где C<sub>1-6</sub>алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя R<sup>20n</sup>;

каждый R<sup>16a</sup> и R<sup>16b</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -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 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>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -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 и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20o</sup>;

R<sup>16c</sup> представляет собой галоген, -CN, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</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, C<sub>1-9</sub>гетероарил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>1-9</sub>гетероарил, -OR<sup>21</sup>, -SR<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -C(O)OR<sup>22</sup>, -C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -OC(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -C(O)R<sup>25</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -OCH<sub>2</sub>C(O)OR<sup>22</sup> и -OC(O)R<sup>25</sup>, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</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 одним, двумя или тремя R<sup>20o</sup>;

каждый R<sup>20a</sup>, R<sup>20b</sup>, R<sup>20c</sup>, R<sup>20d</sup>, R<sup>20e</sup>, R<sup>20f</sup>, R<sup>20h</sup>, R<sup>20i</sup>, R<sup>20j</sup>, R<sup>20k</sup>, R<sup>20l</sup>, R<sup>20m</sup>, R<sup>20n</sup> и R<sup>20o</sup> независимо выбран из оксо, -CN, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>2-</sub>

$_9$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{24}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{25}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ;

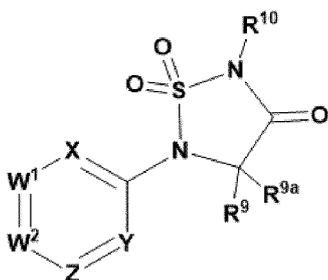
каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

----- обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $X$  представляет собой  $C(R^3)$ . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т.

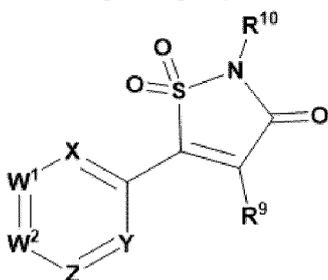


описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата соединения характеризуется структурой формулы (Ia):



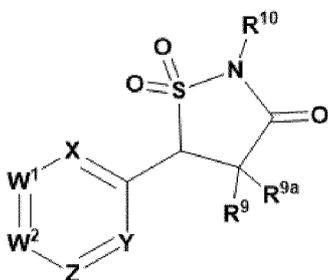
Формула (Ia).

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата соединения характеризуется структурой формулы (Ib):



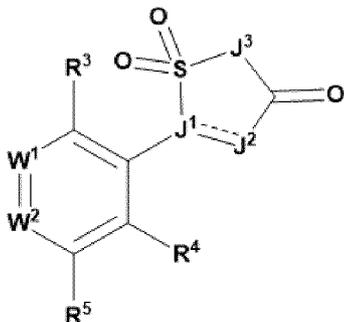
Формула (Ib).

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата соединения характеризуется структурой формулы (Ic):



Формула (Ic).

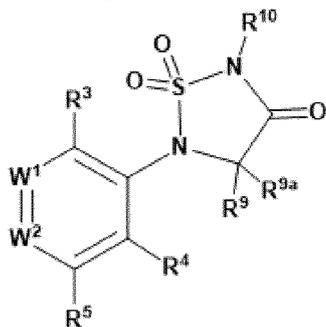
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата соединения характеризуется формулой:



Формула (II).

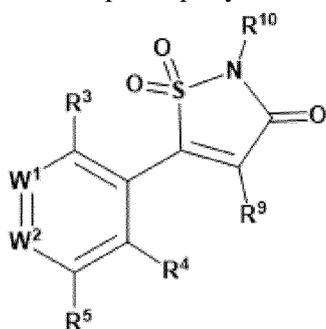
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

соединение характеризуется структурой формулы (IIa):



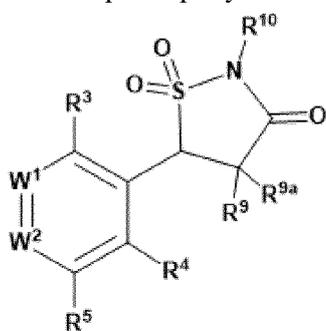
Формула (IIa).

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата соединение характеризуется структурой формулы (IIb):



Формула (IIb).

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата соединение характеризуется структурой формулы (IIc):



Формула (IIc).

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^4$  выбран из галогена,  $-OR^{12}$  и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $R^{20d}$ . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^4$  представляет собой  $-OH$ .

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^5$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-$

$N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20e}$ . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^5$  выбран из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $R^{20e}$ . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^5$  представляет собой водород.

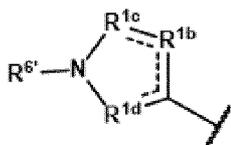
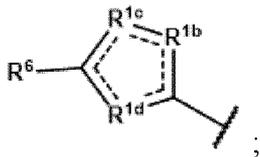
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^3$  выбран из галогена и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $R^{20c}$ . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^3$  представляет собой галоген. В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^3$  представляет собой F. В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^3$  представляет собой Cl.

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S; и  $R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила,  $C_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, 6-12-членный насыщенный гетероциклоалкил,  $C_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S.

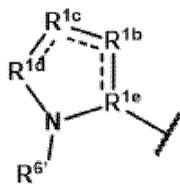
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  выбран из триазиолила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиазинила и триазинила, где триазилил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиазинил и триазинил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ ; и  $R^2$  выбран из триазиолила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фенила, пиридила,

пиримидинила, пиридазинила, пиразинила и триазинила, где триазолил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил и триазинил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7$ .

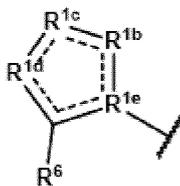
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  представляет собой



где  $R^{1c}$  не представляет собой N или  $N(R^{6c'})$ , где  $R^{1b}$  представляет собой  $C(R^{6b})$  и  $R^{1d}$  представляет собой  $C(R^{6d})$ ;



где  $R^1$  не представляет собой замещенный пирролил;



где  $R^1$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{1d}$  и  $R^{1e}$  не представляют собой N; или

фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ ;

$R^{1b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6b'})$ ,  $C(R^{6b})$  или  $C(R^{6b})(R^{6b'})$ ;

$R^{1c}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6c'})$ ,  $C(R^{6c})$  или  $C(R^{6c})(R^{6c'})$ ;

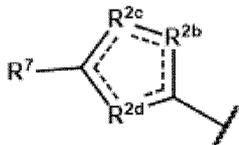
$R^{1d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6d'})$ ,  $C(R^{6d})$  или  $C(R^{6d})(R^{6d'})$ ;

$R^{1e}$  представляет собой N или  $C(R^{6e})$ ;

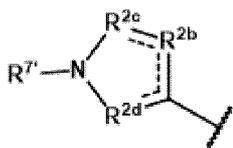
$R^{6b}$ ,  $R^{6b'}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6c'}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6d'}$  и  $R^{6e}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^{6b''}$ ,  $R^{6c''}$  и  $R^{6d''}$  независимо выбраны из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

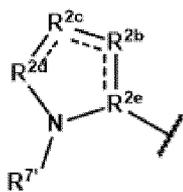
$R^2$  представляет собой



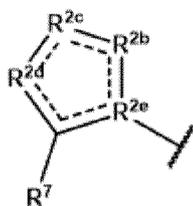
где  $R^2$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой N;



где  $R^2$  не представляет собой замещенный пиразолил или пирролил;



где  $R^2$  не представляет собой замещенный пирролил или имидазолил;



где  $R^2$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{2d}$  и  $R^{2e}$  представляют собой N или  $R^{2b}$  и  $R^{2d}$  представляют собой N или NH; или

фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ ;

$R^{2b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7b''})$ ,  $C(R^{7b})$  или  $C(R^{7b})(R^{7b'})$ ;

$R^{2c}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7c''})$ ,  $C(R^{7c})$  или  $C(R^{7c})(R^{7c'})$ ;

$R^{2d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7d''})$ ,  $C(R^{7d})$  или  $C(R^{7d})(R^{7d'})$ ;

$R^{2e}$  представляет собой N или  $C(R^{7e})$ ;

$R^{7b}$ ,  $R^{7b'}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7c'}$ ,  $R^{7d}$ ,  $R^{7d'}$  и  $R^{7e}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и -

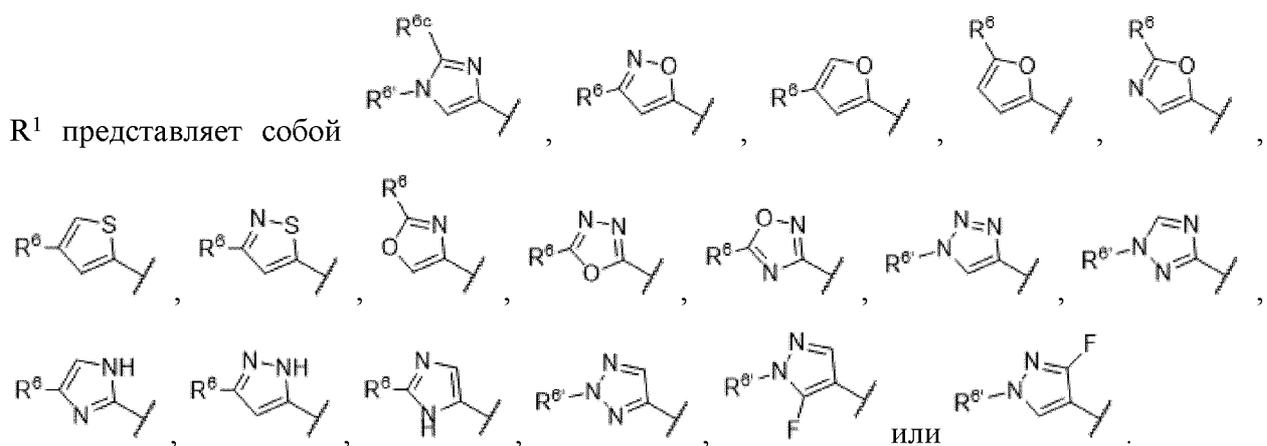
$\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20b}$ ;

$\text{R}^{7b''}$ ,  $\text{R}^{7c''}$  и  $\text{R}^{7d''}$  независимо выбраны из водорода,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил- $\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{12}$ ,  $-\text{OC(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{C(O)R}^{15}$ ,  $-\text{OC(O)R}^{15}$ ,  $-\text{C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{C(O)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N(R}^{14}\text{)C(O)R}^{15}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$  и  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20b}$ ; и

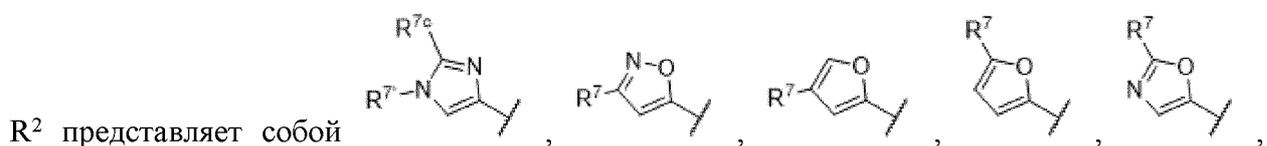
каждый  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^7$  независимо выбран из галогена, оксо,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{SR}^{12}$ ,  $-\text{N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{12}$ ,  $-\text{OC(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{N(R}^{14}\text{)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{N(R}^{14}\text{)C(O)OR}^{12}$ ,  $-\text{N(R}^{14}\text{)S(O)}_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C(O)R}^{15}$ ,  $-\text{S(O)R}^{15}$ ,  $-\text{OC(O)R}^{15}$ ,  $-\text{C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{C(O)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{N(R}^{14}\text{)C(O)R}^{15}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $\text{S(=O)(=NH)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N(R}^{14}\text{)C(O)R}^{15}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$  и  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{26}$ ;

каждый  $\text{R}^{6'}$  и  $\text{R}^{7'}$  независимо выбран из  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{12}$ ,  $-\text{OC(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{C(O)R}^{15}$ ,  $-\text{OC(O)R}^{15}$ ,  $-\text{C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{C(O)C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{C(O)N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ ,  $-\text{CH}_2\text{N(R}^{14}\text{)C(O)R}^{15}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{R}^{15}$  и  $-\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{N(R}^{12}\text{)(R}^{13}\text{)}$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{26}$ .

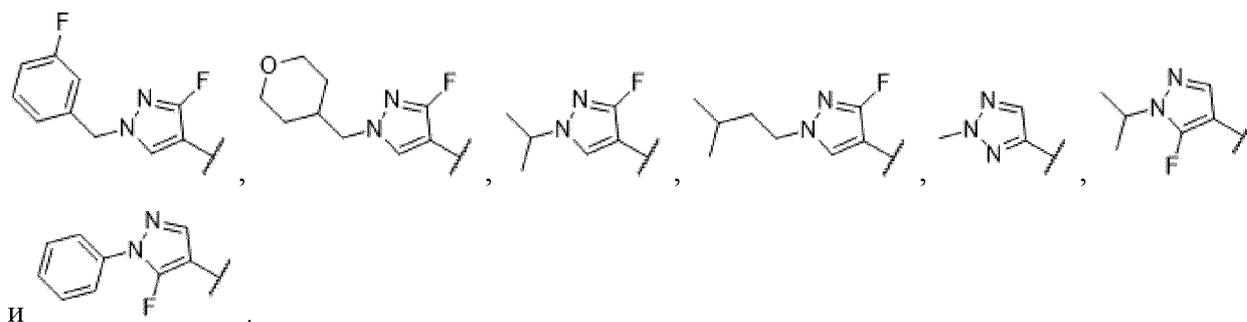
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата



В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата





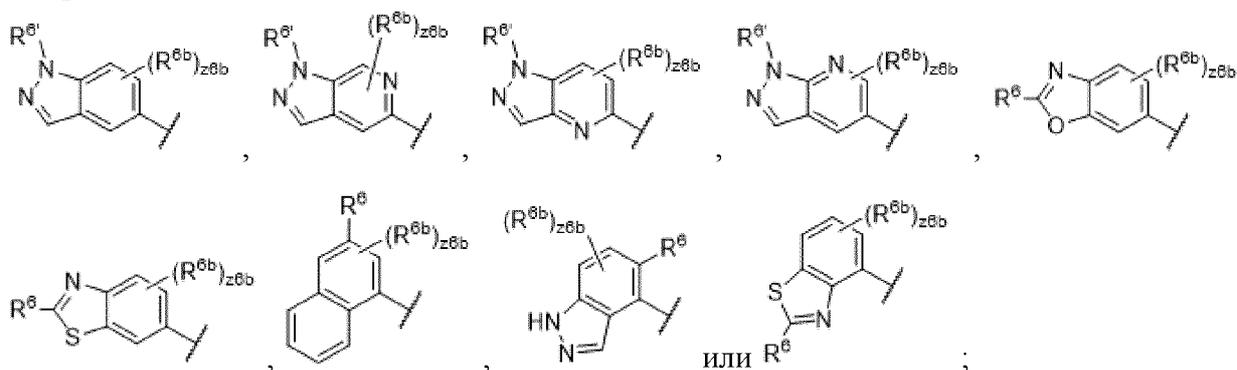


В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ ; и  $R^2$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ .

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазолил, 7-азаиндазолил, 6-азаиндазолил, 5-азаиндазолил, 4-азаиндазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, нафтил, инденил, индолинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, 4-азаиндолил, 5-азаиндолил, 6-азаиндолил, 7-азаиндолил, пуринил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензо[б]тиофенил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ ; и  $R^2$  выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила,

бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазолил, 7-азаиндазолил, 6-азаиндазолил, 5-азаиндазолил, 4-азаиндазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, нафтил, инденил, индолинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, 4-азаиндолил, 5-азаиндолил, 6-азаиндолил, 7-азаиндолил, пуринил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензо[б]тиофенил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7$ .

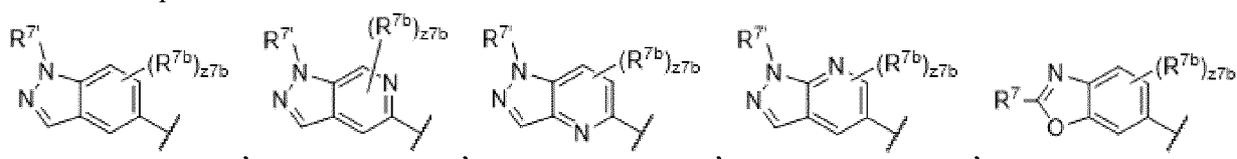
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  представляет собой

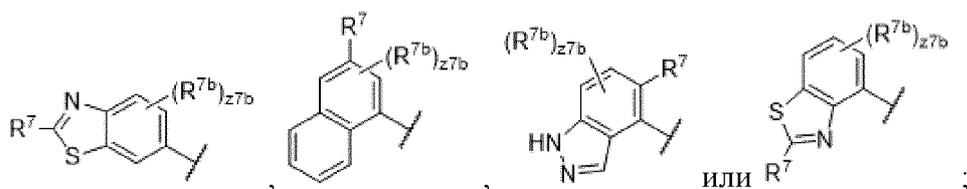


$R^{6b}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$z_{6b}$  представляет собой целое число от 0 до 4;

$R^2$  представляет собой

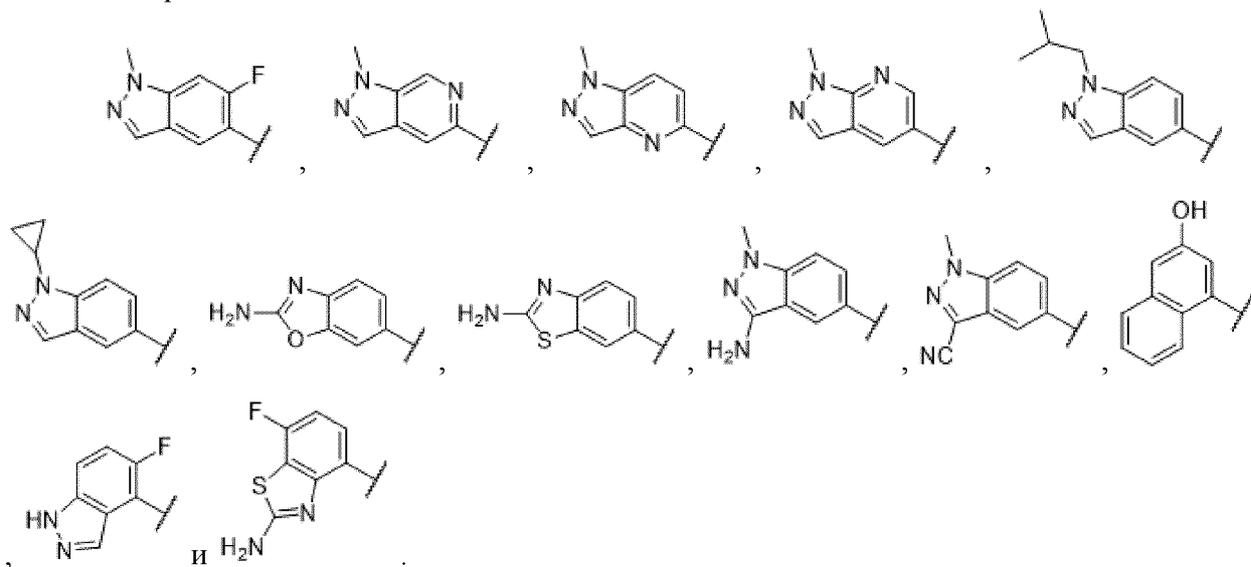




$R^{7b}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ; и

$z7b$  представляет собой целое число от 0 до 4;

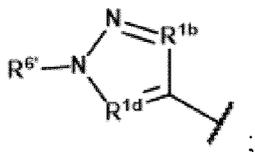
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  и  $R^2$  выбраны из:



В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ ; и  $R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6'$ ; и  $R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7'$ . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой

соли или сольвата  $R^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним  $R^{6'}$ ; и  $R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним  $R^{7'}$ .

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  представляет собой



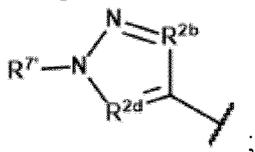
$R^{1b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6b'})$ ,  $C(R^{6b})$  или  $C(R^{6b})(R^{6b'})$ ;

$R^{1d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6d'})$ ,  $C(R^{6d})$  или  $C(R^{6d})(R^{6d'})$ ;

$R^{6b}$ ,  $R^{6b'}$ ,  $R^{6d}$  и  $R^{6d'}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^{6b'}$  и  $R^{6d'}$  независимо выбраны из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  представляет собой



$R^{2b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7b'})$ ,  $C(R^{7b})$  или  $C(R^{7b})(R^{7b'})$ ;

$R^{2d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7d'})$ ,  $C(R^{7d})$  или  $C(R^{7d})(R^{7d'})$ ;

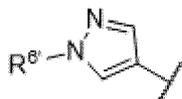
$R^{7b}$ ,  $R^{7b'}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7d'}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или

триа  $R^{20b}$ ;

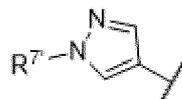
$R^{7b''}$  и  $R^{7d''}$  независимо выбраны из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ; и

$R^6$  и  $R^7$  независимо выбраны из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата



$R^1$  представляет собой . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически



приемлемой соли или сольвата  $R^2$  представляет собой .

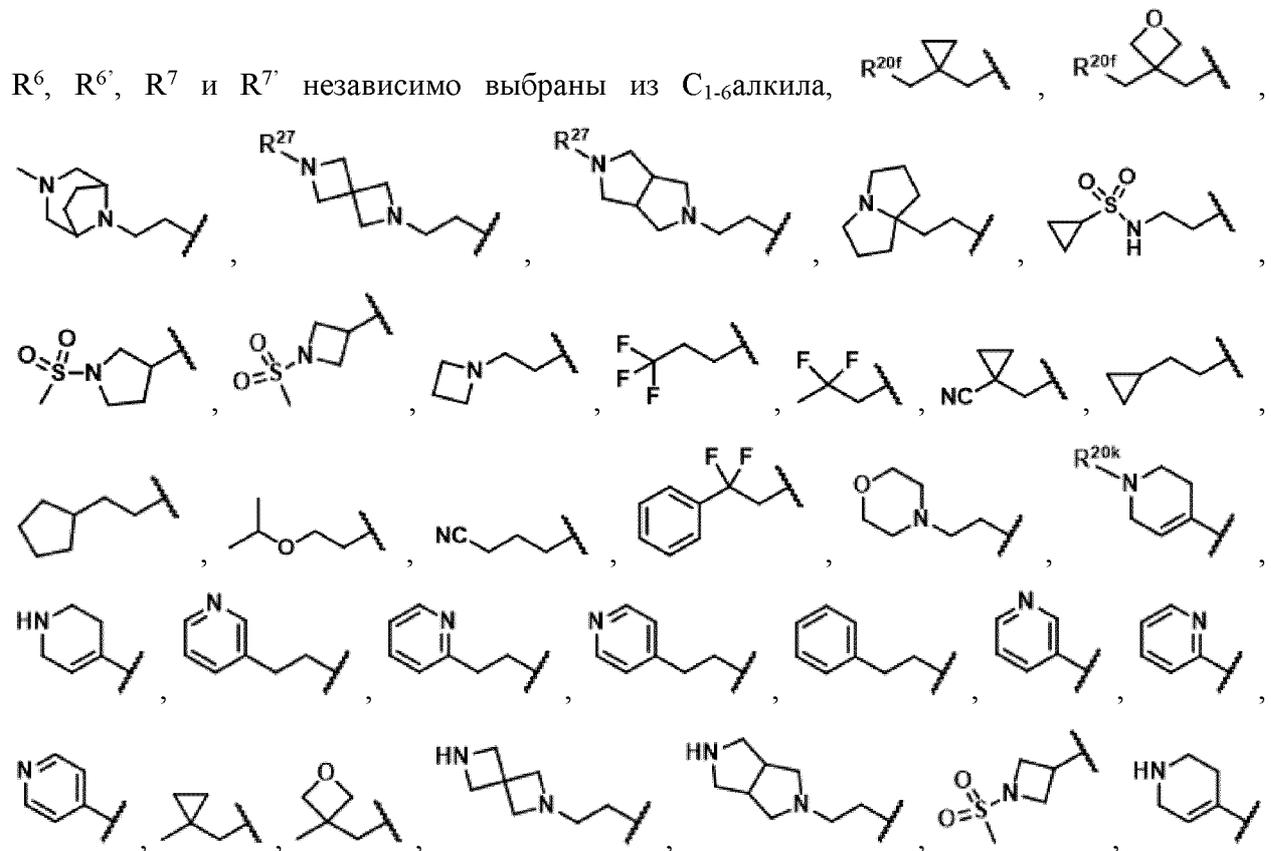
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^6$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^6$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

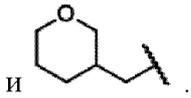
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^6$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^7$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

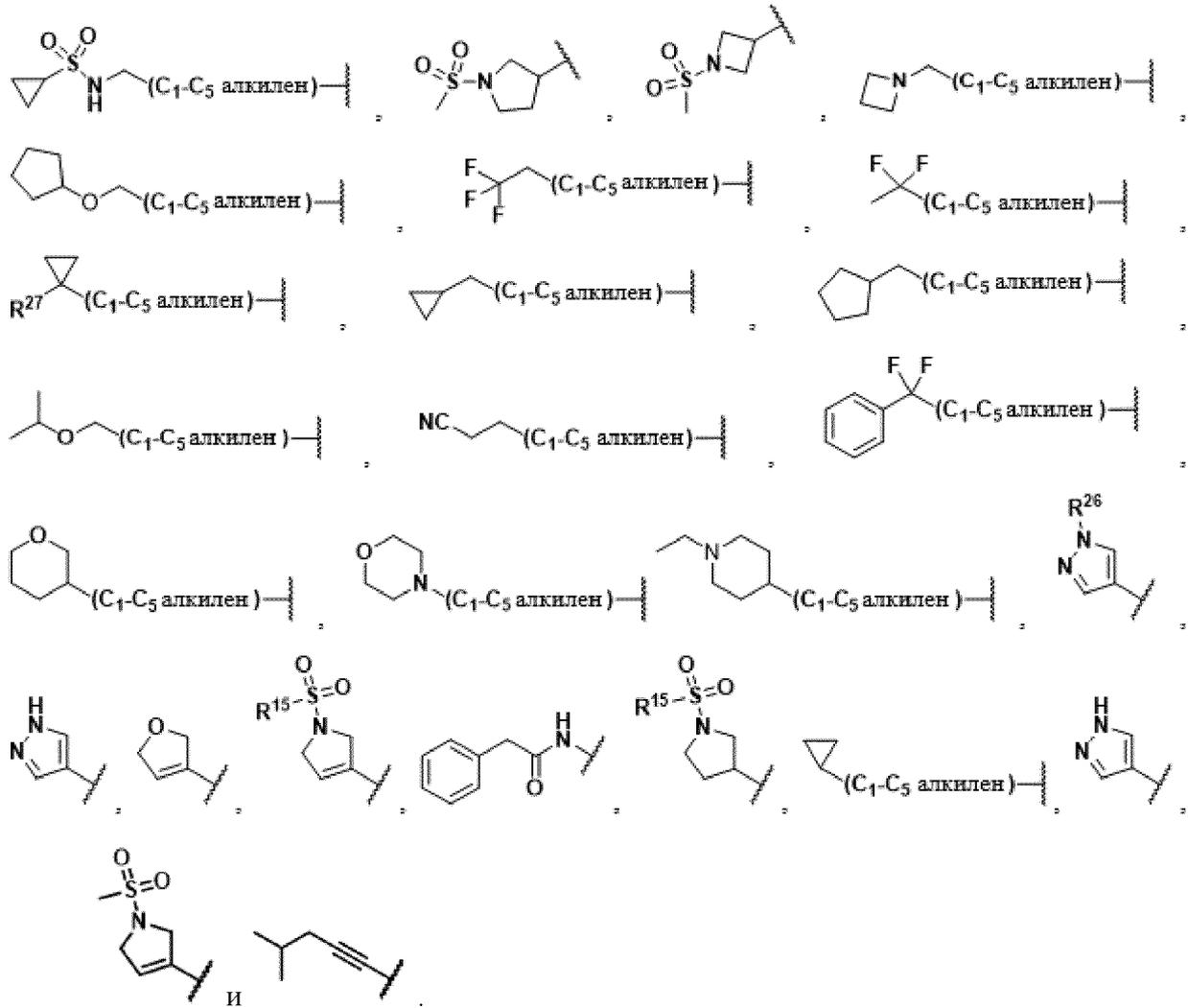
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^7$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

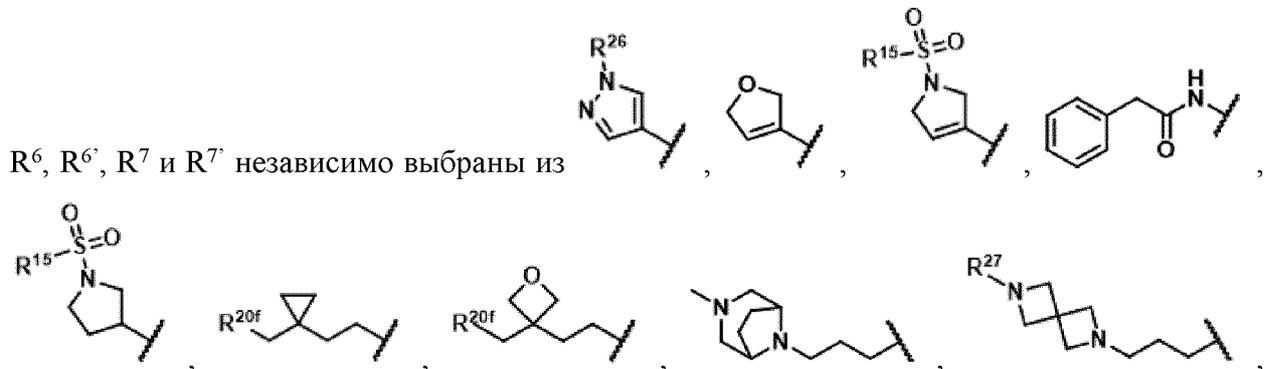


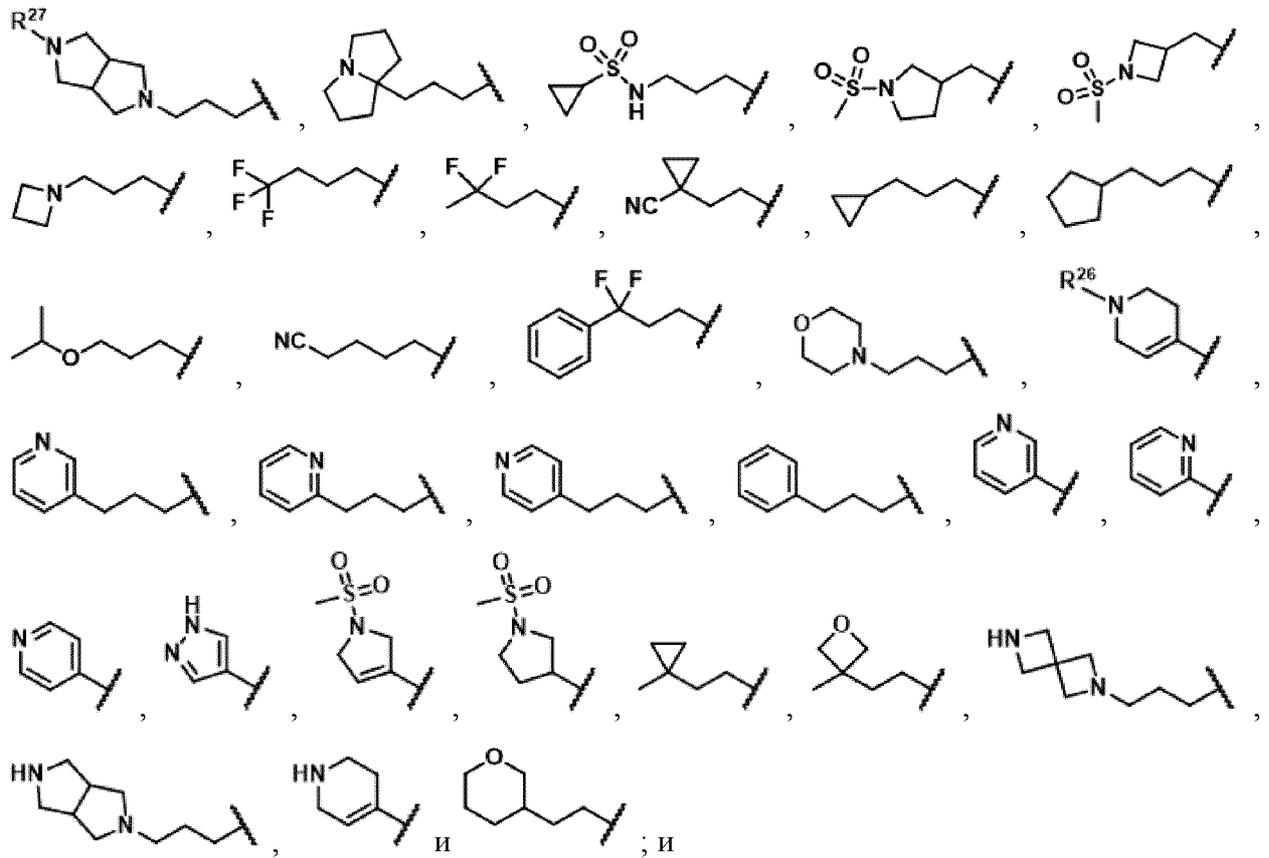


В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^6$ ,  $R^6'$ ,  $R^7$  и  $R^7'$  независимо выбраны из



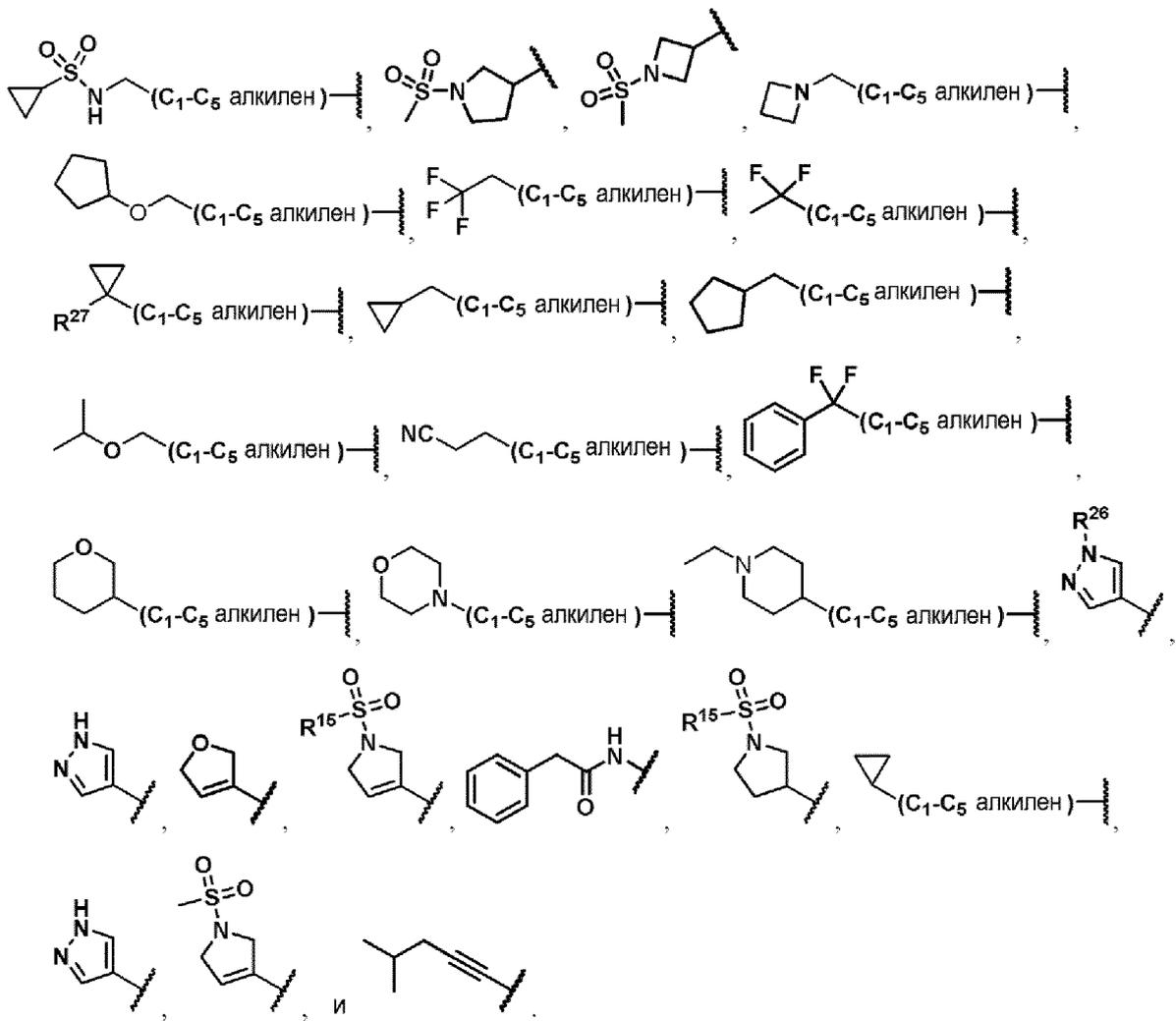
В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата



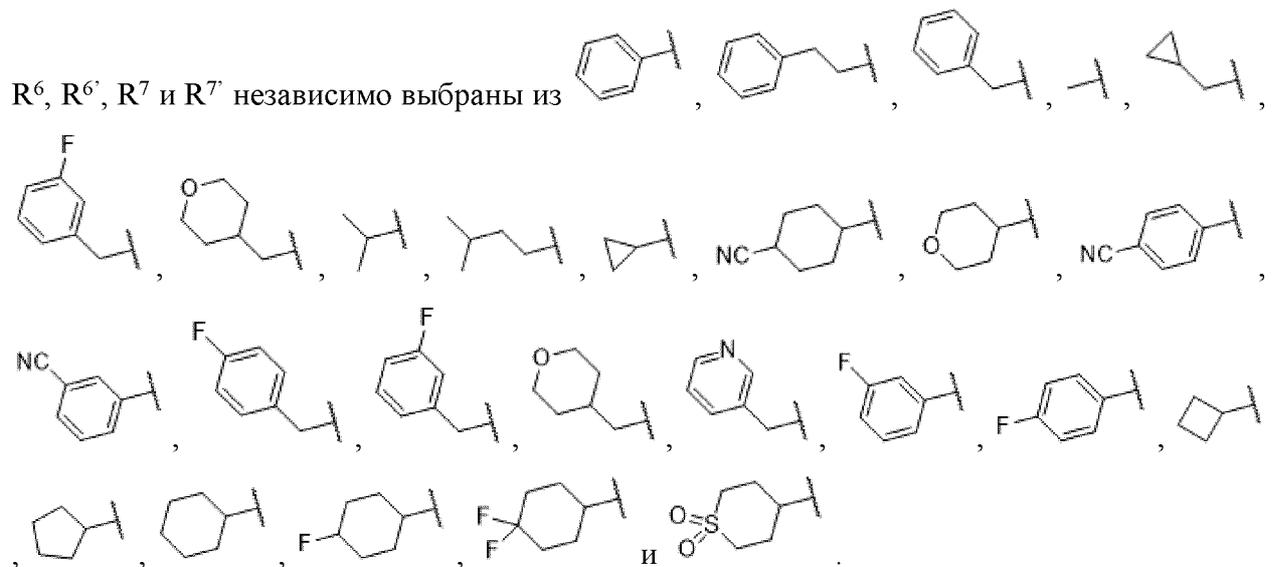


$R^{26}$  независимо выбран из водорода, галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ .

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^6$ ,  $R^6'$ ,  $R^7$  и  $R^7'$  независимо выбраны из

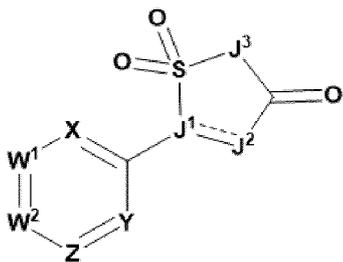


В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата



В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата по меньшей мере один из  $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ,  $W^1$  и  $W^2$  представляет собой  $N$ .

В аспекте представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (III);

где:

или:

$W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$  или N; или

$W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  или N и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ ;

$R^1$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ ;

$R^{1a}$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ ;

$R^{2a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,





$C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20k}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20l}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20m}$ ;

каждый  $R^{16}$  независимо выбран из  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$  и  $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ ; где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ;

каждый  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

каждый  $R^{20a}$ ,  $R^{20b}$ ,  $R^{20c}$ ,  $R^{20d}$ ,  $R^{20e}$ ,  $R^{20f}$ ,  $R^{20h}$ ,  $R^{20i}$ ,  $R^{20j}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$ ,  $R^{20m}$ ,  $R^{20n}$  и  $R^{20o}$  независимо выбран из оксо,  $-CN$ , галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{24}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

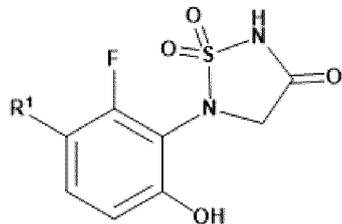
каждый  $R^{25}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ;

каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

----- обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

В аспекте представлено соединение формулы (IIId-1) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IIId-1),

где:

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

каждый  $R^6$  независимо выбран из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или

три R<sup>26</sup>;

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</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 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>3-10</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 и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20k</sup>;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из водорода, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила; или R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R<sup>20l</sup>;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>15</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>1-6</sub>гетероалкила, 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>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>1-6</sub>гетероалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20m</sup>;

каждый R<sup>20f</sup>, R<sup>20k</sup>, R<sup>20l</sup> и R<sup>20m</sup> независимо выбран из оксо, -CN, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</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, -OR<sup>21</sup>, -SR<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -C(O)OR<sup>22</sup>, -C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -OC(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>22</sup>, -N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -C(O)R<sup>25</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -OCH<sub>2</sub>C(O)OR<sup>22</sup> и -OC(O)R<sup>25</sup>, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</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 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, необязательно замещенного одним или более R<sup>26</sup>, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>1-6</sub>алкокси, C<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>21</sup>, -SR<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -C(O)OR<sup>22</sup>, -C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -OC(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -C(O)R<sup>25</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>) и -OC(O)R<sup>25</sup>;

каждый R<sup>21</sup> независимо выбран из H, 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;

каждый R<sup>22</sup> независимо выбран из H, 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;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

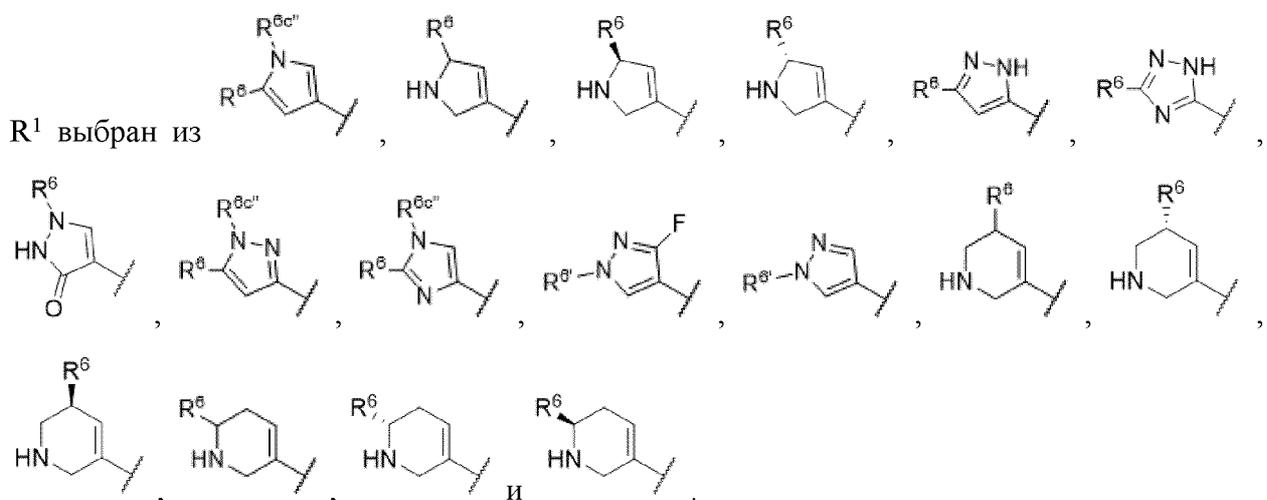
каждый  $R^{24}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{25}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ; и

каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ .

В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пирролинила, пиридинила, тетрагидропиридинила, пиперидинила и пиперазинила, каждый из которых замещен одним или более  $R^6$ . В вариантах осуществления рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата



В определенных аспектах настоящее изобретение обеспечивает соединение, описанное в данном документе, такое как соединение, выбранное из таблицы 2, или его

фармацевтически приемлемую соль или сольват. В аспекте обеспечивается фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

В аспекте обеспечивается способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе), как описано в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата. Субъект может страдать от солидной опухоли или гемобластоза (например, рака крови, костного мозга или лимфоидных узлов, включая лейкоз, лимфому и миелому).

В аспекте обеспечен способ усиления иммунитета клетки, включающий приведение в контакт клетки с соединением, описанным в данном документе, с усилением тем самым иммунитета клетки, где клетка содержит (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где каждый из TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном.

В аспекте обеспечен способ усиления иммунитета клетки, включающий (a) приведение в контакт клетки с соединением, описанным в данном документе; и (b) введение в клетку (i) последовательности химерного Т-клеточного рецептора, кодирующей белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательности химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующей CAR, где каждый из TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном, с усилением тем самым иммунитет клетки. В некоторых вариантах осуществления стадия (a) выполняется до, одновременно с или после (b). В некоторых вариантах осуществления клетка сохраняет экспрессию или активность RTPN2 до (a). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой лимфоидную клетку. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ дополнительно включает введение клетки нуждающемуся в этом субъекту. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ дополнительно включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе, до, одновременно с или после введения клетки. В некоторых вариантах осуществления до введения соединения, описанного в данном документе, клетка субъекта проявляет экспрессию или активность RTPN2.

В аспекте представлен способ усиления иммунитета у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение лимфоидной клетки субъекту с усилением тем самым иммунитета субъекта, при этом экспрессия или активность RTPN2 в лимфоидной клетке подавляется рассматриваемым соединением (т. е. соединением, описанным в данном документе), раскрытым в данном документе. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ включает временное подавление экспрессии или активности RTPN2 в лимфоидной клетке. В некоторых вариантах осуществления до временного подавления лимфоидная клетка проявляет экспрессию или активность RTPN2. В некоторых

вариантах осуществления временное подавление выполняется один раз. В некоторых вариантах осуществления временное подавление выполняется периодически в течение двух или более раз. В некоторых вариантах осуществления временное подавление включает введение соединения, описанного в данном документе, в клетку. В некоторых вариантах осуществления лимфоидная клетка содержит (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где каждый TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ дополнительно включает введение субъекту соединения, описанного в данном документе, до, одновременно с или после введения лимфоидной клетки. В некоторых вариантах осуществления до введения соединения, описанного в данном документе, клетка субъекта проявляет экспрессию или активность RTPN2.

В аспекте представлен способ усиления иммунитета у нуждающегося в этом субъекта, включающий: (a) выбор субъекта, который проявляет экспрессию или активность RTPN2; и (b) подавление экспрессии или активности RTPN2 в клетке субъекта с помощью рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе), раскрытого в данном документе, с усилением тем самым иммунитета субъекта. В некоторых вариантах осуществления стадия (b) проводится *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления стадия (b) проводится *ex vivo*. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ дополнительно включает введение клетки субъекту до, одновременно с или после подавления. В некоторых вариантах осуществления подавление включает введение соединения, описанного в данном документе, в клетку. В некоторых вариантах осуществления подавление включает временное подавление экспрессии или активности RTPN2. В некоторых вариантах осуществления временное подавление выполняется один раз. В некоторых вариантах осуществления клетка субъекта представляет собой лимфоидную клетку, содержащую (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где каждый TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа клетка субъекта не проявляет мутацию (i) первого гена, кодирующего RTPN2, или (ii) второго гена, функционально связанного с RTPN2, при этом мутация ингибирует экспрессию и/или активность RTPN2. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа отбор включает проведение анализа нуклеиновых кислот с применением по меньшей мере части генома или транскриптома клетки субъекта для обнаружения мутации. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа отбор включает проведение анализа белка для обнаружения функционально активного RTPN2 или функционально неактивного RTPN2.

В аспекте представлен способ усиления иммунитета нуждающегося в этом субъекта, включающий: введение субъекту лимфоидной клетки; и введение субъекту соединения,

описанного в данном документе, с усилением тем самым иммунитета субъекта. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа введение соединения, описанного в данном документе, осуществляется до, одновременно с или после введения лимфоидной клетки. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа введение соединения, описанного в данном документе, осуществляется отдельно от введения лимфоидной клетки. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа до введения соединения, описанного в данном документе, клетка субъекта проявляет экспрессию или активность RTPN2. В аспекте представлен способ усиления противоопухолевого или противоракового иммунитета у нуждающегося в этом субъекта, включающий: (а) приведение в контакт лимфоидной клетки субъекта с соединением, описанным в данном документе, с усилением тем самым противоопухолевого или противоракового иммунитета субъекта.

В аспекте представлен способ лечения опухоли или рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий: (а) приведение в контакт лимфоидной клетки субъекта с соединением, описанным в данном документе, что позволяет тем самым лечить опухоль или рак субъекта. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа приведение в контакт осуществляется *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа приведение в контакт осуществляется *ex vivo* с последующим введением лимфоидной клетки субъекту. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ дополнительно включает введение лимфоидной клетки субъекту до, одновременно с или после приведения в контакт. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ дополнительно включает (b) введение в лимфоидную клетку (i) последовательность химерного T-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния T-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где каждый TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа (а) выполняется до, одновременно с или после (b).

В аспекте представлен способ усиления противоопухолевого или противоракового иммунитета у нуждающегося в этом субъекта, включающий: (а) подавление экспрессии или активности RTPN2 в лимфоидной клетке субъекта с усилением тем самым противоопухолевого или противоракового иммунитета субъекта.

В аспекте представлен способ лечения опухоли или рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий: (а) подавление экспрессии или активности RTPN2 в лимфоидной клетке субъекта, что позволяет тем самым лечить опухоль или рак субъекта. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа подавление осуществляется *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа подавление осуществляется *ex vivo* с последующим введением лимфоидной клетки субъекту. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ дополнительно включает введение лимфоидной клетки субъекту до, одновременно с или после подавления. В некоторых вариантах осуществления подавление включает введение соединения,

описанного в данном документе, в лимфоидную клетку. В некоторых вариантах осуществления подавление включает временное подавление экспрессии или активности RTPN2. В некоторых вариантах осуществления временное подавление выполняется один раз. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа временное подавление осуществляется периодически в течение двух или более раз. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ дополнительно включает (b) введение в лимфоидную клетку (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где каждый TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа (a) выполняется до, одновременно с или после (b).

В аспекте представлен способ повышения эффективности или снижения побочного эффекта клеточной терапии для нуждающегося в этом субъекта, включающий: (a) введение субъекту клетки, содержащей последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен и внутриклеточный сигнальный домен, где внутриклеточный сигнальный домен минимально необходим для активации CAR после связывания с антигеном; и (b) введение соединения, описанного в данном документе, субъекту до, одновременно с или после (a). В некоторых вариантах осуществления клетка сохраняет экспрессию или активность RTPN2 до (b). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой лимфоидную клетку. В некоторых вариантах осуществления до введения соединения, описанного в данном документе, клетка субъекта проявляет экспрессию или активность RTPN2.

В аспекте представлен способ повышения эффективности или снижения побочного эффекта клеточной терапии для нуждающегося в этом субъекта, включающий: (a) введение субъекту субтерапевтического количества клетки, содержащей последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, (b) введение соединения, описанного в данном документе, субъекту до, одновременно с или после (a). В некоторых вариантах осуществления клетка сохраняет экспрессию или активность RTPN2 до (b). В некоторых вариантах осуществления клетка представляет собой лимфоидную клетку. В некоторых вариантах осуществления до введения соединения, описанного в данном документе, клетка субъекта проявляет экспрессию или активность RTPN2. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, снижает передачу сигналов RTPN2 в клетке субъекта. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, не регулирует сайт-специфичную рекомбинацию гена, кодирующего RTPN2. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, не влияет на редактирование (i) гена, кодирующего RTPN2, или (ii) дополнительного гена, функционально связанного с RTPN2. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, сконфигурировано для связывания RTPN2. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, проявляет специфичность связывания с RTPN2 по сравнению с другими

тирозинфосфатазами. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, проявляет  $IC_{50}$  менее или равное 5 мкМ в отношении РТРС2.

В некоторых вариантах осуществления любой из рассматриваемых способов дополнительно включает наблюдение, одновременно с или после введения соединения, описанного в данном документе, и/или лимфоидной клетки, за одним или более параметрами здоровья субъекта, выбранными из группы, состоящей из: температуры, хрипоты, потоотделения, усталости, веса, бессонницы, диареи, инфекций и психических расстройств.

В некоторых вариантах осуществления любой из рассматриваемых способов дополнительно включает обнаружение, одновременно или после введения соединения, описанного в данном документе, в лимфоидной клетке, одним или более биомаркеров воспаления, выбранных из группы, состоящей из: антител, цитокинов, радикалов и факторов коагуляции. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа цитокины содержат ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , ИЛ-10 или ИЛ-1RA. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа клетка субъекта содержит больную клетку. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа больная клетка представляет собой опухолевую клетку или раковую клетку. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа клетка субъекта содержит лимфоидную клетку. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа лимфоидная клетка выбрана из группы, состоящей из: Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, КНУГ-клетки, Т-хелперной клетки, регуляторной Т-клетки, Т-клетки памяти, Т-клетки опухолевой инфильтрации (ТИЛ), антигенпрезентирующей клетки и дендритной клетки. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа лимфоидная клетка выбрана из группы, состоящей из: CD4+ Т-клетка, CD8+ Т-клетка и CD4+ и CD8+ Т-клетка.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа субъект страдает от рака, выбранного из рака мочевого пузыря, кости, мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, легкого, пищевода, головы и шеи, яичника, предстательной железы, матки, желудка, кожи и почечной ткани.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа, стадию (1) приведения в контакт клетки с соединением, описанным в данном документе, (2) введения лимфоидной клетки субъекту, (3) подавления экспрессии или активности РТРС2 в клетке субъекта, (4) введения соединения, описанного в данном документе, субъекту, (5) приведение в контакт лимфоидной клетки субъекта с соединением, описанным в данном документе, и/или (6) подавления экспрессии или активности РТРС2 в лимфоидной клетке субъекта осуществляется до, одновременно с или после введения субъекту другого средства (второго средства) или терапии.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа второе средство может быть выбрано из группы, включающей без ограничения химиотерапевтическое средство, радиоактивное средство, средство с малой молекулой, нацеленное на опухолевый маркер, антигенсвязывающее средство, специфически связывающееся с опухолевым

маркером, и иммуномодулятор. В некоторых вариантах осуществления второе средство представляет собой ингибитор контрольной точки. В некоторых вариантах осуществления второе средство представляет собой PD1, PD-L1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, Siglec-15 и TIGIT. В некоторых вариантах осуществления второе средство представляет собой ингибитор IDO или mTOR.

В некоторых вариантах осуществления вторая терапия, содержащая стволовые клетки или лимфоидные клетки, может быть использована совместно с рассматриваемым соединением (т. е. соединением, описанного в данном документе), раскрытым в данном документе.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа TFP, используемый в клетке субъекта, содержит субъединицу TCR, которая включает (1) внеклеточный домен TCR, способный специфично связываться с антигеном, и (2) внутриклеточный сигнальный домен, где TFP образует комплекс TCR. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит элемент (1) антигенсвязывающий домен, способный специфически связываться с антигеном и элементом (2) внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, субъединицы CD3-эпсилон TCR, субъединицы CD3-гамма TCR, CD3-дельта TCR, где элементы (1) и (2) функционально связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен TCR содержит стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена эпсилон-цепи, дельта-цепи и/или гамма-цепи кластера дифференциации 3 (CD3). В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен TCR содержит стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена TCR альфа или из внутриклеточного сигнального домена TCR бета. В некоторых вариантах осуществления TFP содержит трансмембранный домен, включающий трансмембранный домен белка, выбранный из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, зета-цепи TCR, эпсилон-субъединицы TCR CD3, гамма-субъединицы TCR CD3, дельта-субъединицы TCR CD3, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154.

В некоторых вариантах осуществления TFP содержит костимулирующий домен. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа костимулирующий домен TFP выбран из группы, состоящей из: функционального сигнального домена белка, выбранного из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, функционально-связанного антигена лимфоцитов-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69,

SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D.

В некоторых вариантах осуществления CAR в рассматриваемом способе содержит антигенсвязывающий домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит первичный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен, где первичный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из CD3-зета, CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, общего FcR-гамма (FCERIG), FcR бета (Fc-эпсилон-Rib), CD79a, CD79b, Fcгамма R1a, DAP10 или DAP12.

В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, который включает функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, функционально-связанного антигена лимфоцитов-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит первичный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен, где первичный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен минимально необходим для активации CAR при связывании с антигеном. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа CAR представляет собой CAR первого поколения, в котором первичный сигнальный домен представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из CD3зета, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS и их вариантов. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа CAR представляет собой CAR второго поколения, в котором (i) основной сигнальный домен представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из CD3зета, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS и их варианта и (ii) костимулирующий сигнальный домен представляет собой другой член, выбранный из группы, состоящей из CD3зета, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS и их варианта.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа антиген, с которым связывается клетка субъекта, представляет собой опухолевый антиген или раковый антиген, при этом опухолевый антиген выбран из группы, состоящей из: TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, мезотелина, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, LewisY, CD24, PDGFR-бета, SSEA-4, CD20,

фолатного рецептора альфа, ERBB2 (Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, простазы, PAP, ELF2M, эфрина B2, рецептора-IGF-I, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, тирозиназы, EphA2, фукозил-GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, о-ацетил-GD2, фолатного рецептора бета, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, полисиаловой кислоты, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, легумаина, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, белка спермия 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-родственного антигена 1, p53, мутанта p53, простеина, сурвивина и теломеразы, PCTA-1/галектина 8, MelanA/MART1, мутанта Ras, hTERT, точек разрывов транслокаций при саркоме, ML-IAP, ERG (слитого гена TMPRSS2 ETS), NA17, PAX3, рецептора андрогена, циклина B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, обратной транскриптазы теломеразы человека, RUI, RU2, кишечной карбоксилэстеразы, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5 и IGLL1. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемого способа антиген содержит неоантиген, кодируемый мутировавшим геном, специфичным для опухоли.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ, в котором используется соединение (т. е. соединение, описанное в данном документе), раскрытое в данном документе, эффективно для снижения побочного эффекта, который содержит синдром высвобождения цитокинов (CRS), воспалительное расстройство или аутоиммунное расстройство.

В аспекте представлена модифицированная клетка, подвергшаяся воздействию рассматриваемого соединения (т. е. соединения, описанного в данном документе), раскрытого в данном документе. В другом аспекте модифицированная клетка содержит соединение, описанное в данном документе.

В отдельном аспекте представлена модифицированная клетка, содержащая (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP) и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где каждый TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном, где экспрессия или активность RTPN2 в клетке подавляется для усиления иммунитета модифицированной клетки.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемой модифицированной клетки модифицированная клетка проявляет мутацию (i) первого гена, кодирующего RTPN2, или (ii) второго гена, функционально связанного с RTPN2, где мутация ингибирует экспрессию и/или активность RTPN2. В некоторых вариантах осуществления экспрессия или активность RTPN2 подвергается временному подавлению. В некоторых вариантах осуществления экспрессия или активность RTPN2 подвергается подавлению соединением, описанным в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, не регулирует сайт-специфичную рекомбинацию гена, кодирующего RTPN2. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в

данном документе, не влияет на редактирование (i) гена, кодирующего RTPN2, или (ii) дополнительного гена, функционально связанного с RTPN2. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемой модифицированной клетки соединение, описанное в данном документе, предназначено для связывания RTPN2, а в некоторых вариантах осуществления соединение проявляет специфическое связывание с RTPN2 по сравнению с другими тирозинфосфатазами. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, проявляет  $IC_{50}$  менее или равное 5 мкМ в отношении RTPN2. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемое соединение (т. е. соединение, описанное в данном документе) проявляет селективное ингибирование RTPN2 по отношению к другой фосфатазе, такой как RTPN1B. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемое соединение (т. е. соединение, описанное в данном документе) связывается с RTPN2 и RTPN1B и ингибирует их активность.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемой модифицированной клетки используемый TFP содержит субъединицу TCR, которая включает (1) внеклеточный домен TCR, способный специфично связываться с антигеном, и (2) внутриклеточный сигнальный домен, где TFP образует комплекс TCR. В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит элемент (1) антигенсвязывающий домен, способный специфически связываться с антигеном и элементом (2) внеклеточный домен или его часть белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, субъединицы CD3-эпсилон TCR, субъединицы CD3-гамма TCR, CD3-дельта TCR, где элементы (1) и (2) функционально связаны друг с другом. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен TCR содержит стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена эпсилон-цепи, дельта-цепи и/или гамма-цепи кластера дифференциации 3 (CD3). В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный домен TCR содержит стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена TCR альфа или из внутриклеточного сигнального домена TCR бета. В некоторых вариантах осуществления TFP содержит трансмембранный домен, включающий трансмембранный домен белка, выбранный из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, зета-цепи TCR, эпсилон-субъединицы TCR CD3, гамма-субъединицы TCR CD3, дельта-субъединицы TCR CD3, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154.

В некоторых вариантах осуществления TFP содержит костимулирующий домен. В некоторых вариантах осуществления костимулирующий домен TFP выбран из группы, состоящей из: функционального сигнального домена белка, выбранного из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, функционально-связанного антигена лимфоцитов-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFRR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b,

ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D.

Рассматриваемая модифицированная клетка может быть модифицированной лимфоидной клеткой. В некоторых вариантах осуществления модифицированная лимфоидная клетка представляет собой вариант члена, выбранного из группы, состоящей из: Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, КНУГклетки, Т-хелперной клетки, регуляторной Т-клетки, Т-клетки памяти, Т-клетки опухолевой инфильтрации (TIL), антигенпрезентирующей клетки и дендритной клетки. В некоторых вариантах осуществления модифицированная лимфоидная клетка представляет собой вариант члена, выбранного из группы, состоящей из: CD4+ Т-клетка, CD8+ Т-клетка и CD4+ и CD8+ Т-клетка.

Дополнительные аспекты и преимущества настоящего изобретения станут очевидны специалистам в данной области техники из следующего подробного описания, в котором показаны и описаны только иллюстративные варианты осуществления настоящего изобретения. Как будет понятно, настоящее изобретение допускает другие и различные варианты осуществления, а его некоторые детали могут быть подвергнуты модификациям в различных очевидных аспектах, все без отклонения от настоящего изобретения. Соответственно, графические материалы и описание должны рассматриваться как иллюстративные по своей природе, а не как ограничительные.

#### **ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ**

Все публикации, патенты и заявки на патент, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были конкретно и отдельно указаны для включения посредством ссылки.

#### **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, обладают тем же значением, которое обычно понимается специалистом в области, к которой относится настоящее изобретение.

Формы единственного числа используются для обозначения одного или более чем одного (т. е. по меньшей мере одного) грамматического объекта. Например, «элемент» означает один элемент или более одного элемента.

«Около», как используется в данном документе, при ссылке на измеряемую величину, такую как количество, продолжительность и т. п., предназначено для охвата вариаций  $\pm 10\%$  от указанного числа или значения.

Термины «полинуклеотид», «нуклеотид», «нуклеотидная последовательность», «нуклеиновая кислота» и «олигонуклеотид» применяют взаимозаменяемо. Они относятся к полимерной форме нуклеотидов любой длины, дезоксирибонуклеотидов или

рибонуклеотидов, или их аналогов. Полинуклеотиды могут характеризоваться любой трехмерной структурой и могут выполнять любую функцию, известную или неизвестную. Далее приведены неограничивающие примеры полинуклеотидов: кодирующие или некодирующие области гена или фрагмента гена, локусы (локус), определенные на основе анализа родства, экзоны, интроны, мессенджерная РНК (мРНК), транспортная РНК, рибосомальная РНК, рибозимы, кДНК, рекомбинантные полинуклеотиды, разветвленные полинуклеотиды, плазмиды, векторы, выделенная ДНК любой последовательности, выделенная РНК любой последовательности, зонды для нуклеиновых кислот, праймеры, свободно-клеточная ДНК (скДНК) и циркулирующая опухолевая ДНК (цоДНК). Полинуклеотид может содержать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и нуклеотидные аналоги. Если присутствует, модификация нуклеотидной структуры может быть осуществлена до или после сборки полимера. Последовательность нуклеотидов может быть прервана ненуклеотидными компонентами. Полинуклеотид может быть дополнительно модифицирован после полимеризации, например, путем конъюгации с меченым компонентом.

«Нуклеотидный зонд» или «зонд» относится к полинуклеотиду, используемому для обнаружения или идентификации соответствующего полинуклеотида-мишени в реакции гибридизации.

В данном документе «экспрессия» означает процесс, в ходе которого полинуклеотид транскрибируется в мРНК и/или процесс, в ходе которого транскрибированная мРНК (также называемая «транскриптом») впоследствии транслируется в пептиды, полипептиды или белки. Транскрипты и кодируемые полипептиды в совокупности называются «генным продуктом». Если полинуклеотид получен из геномной ДНК, экспрессия может включать сплайсинг мРНК в эукариотической клетке. Уровень экспрессии (или, альтернативно, «степень экспрессии») гена RTPN2 может быть определен, например, путем определения уровня RTPN2 полинуклеотидов, полипептидов или продуктов гена.

«Аберрантно экспрессированный» или «абerrантная экспрессия» применительно к нуклеотидной последовательности (*например*, гену) или полипептидной последовательности у субъекта относится к абerrантной продукции мРНК, транскрибированной и/или транслированной с нуклеотидной последовательности, или белкового продукта, кодируемого нуклеотидной последовательностью. Дифференциально экспрессируемая последовательность может быть сверхэкспрессированной (или абerrантно высокой экспрессии) или недостаточно экспрессированной (или абerrантно низкой экспрессии) по сравнению с уровнем экспрессии эталонного образца (т. е. эталонным уровнем). Как используется в данном документе, сверхэкспрессия представляет собой увеличение экспрессии по меньшей мере в 1,25 раза, или альтернативно по меньшей мере в 1 раз, или альтернативно по меньшей мере в 2 раза, или альтернативно по меньшей мере в 3 раза, или альтернативно по меньшей мере в 4 раза, или альтернативно по меньшей мере в 10 раз по сравнению с экспрессией, обнаруженной в эталонном образце. Как используется в данном документе, недостаточная экспрессия представляет собой снижение

экспрессии по меньшей мере в 1,25 раза, или альтернативно по меньшей мере в 1 раз, или альтернативно по меньшей мере в 2 раза, или альтернативно по меньшей мере в 3 раза, или альтернативно по меньшей мере в 4 раза, или альтернативно по меньшей мере в 10 раз по сравнению с экспрессией, обнаруженной в эталонном образце. Недостаточная экспрессия также охватывает отсутствие экспрессии конкретной последовательности, о чем свидетельствует отсутствие обнаруживаемой экспрессии в испытуемом образце по сравнению с эталонным образцом.

«Сигнальная трансдукция» представляет собой процесс, в ходе которого стимулирующие или ингибирующие сигналы передаются в клетку и внутри нее, вызывая внутриклеточный ответ. Молекула может опосредовать свой эффект передачи сигнала через прямое или косвенное взаимодействие с последующими молекулами того же или родственного(ых) пути(ей). Например, передача сигналов RPTN2 может включать множество последующих молекул, включая без ограничения один или более из следующих белков: PI3-киназа и АКТ.

В данном документе термины «полипептид», «пептид» и «белок» используются взаимозаменяемо и относятся к полимерам аминокислот любой длины. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты, и он может быть разделен не аминокислотами. Термины также охватывают полимер аминокислоты, подвергшийся модификации, например, образованию дисульфидных связей, гликозилированию, липидированию, ацетилированию, фосфорилированию или любой другой манипуляции, например, конъюгации с меченым компонентом. Как используется в данном документе, термин «аминокислота» относится к природным и/или неприродным или синтетическим аминокислотам, включая глицин и как оптические изомеры D или L, так и аналоги аминокислот и пептидомиметики.

«Контроль» или «контрольный образец» представляет собой альтернативный образец или субъект, используемый в эксперименте для сравнения.

Термин «эталонный уровень» относится к контрольному уровню, используемому для оценки испытуемого уровня. В некоторых примерах эталонный уровень может быть контрольным. Например, биомаркер может считаться недостаточно экспрессированным, если уровень экспрессии этого биомаркера ниже эталонного уровня. Эталонный уровень может быть определен множеством способов, при условии, что полученный эталонный уровень точно обеспечивает уровень биомаркера, выше которого существует первая группа субъектов, обладающих иной вероятностью проявлять клинически благоприятный ответ на лечение ингибитором RPTN2, чем вторая группа пациентов, обладающих уровнем биомаркера ниже эталонного уровня. Эталонный уровень может быть определен, например, путем измерения уровня экспрессии биомаркера в опухолевых или неопухолевых раковых клетках из той же ткани, что и ткань исследуемых раковых клеток. В некоторых примерах эталонный уровень может представлять собой уровень биомаркера, определенный *in vitro*. Эталонный уровень может быть определен путем сравнения уровня биомаркера в популяциях субъектов с одинаковым видом рака. Две или более отдельные группы

субъектов могут быть определены путем идентификации подмножеств популяций когорты, которые имеют одинаковые или схожие уровни биомаркера. Затем можно определить эталонный уровень на основе уровня, который различает эти отдельные группы. Эталонный уровень может быть одним числом, одинаково применимым к каждому субъекту, или эталонный уровень может варьироваться в зависимости от конкретных субпопуляций субъектов. Например, у пожилых мужчин эталонный уровень для одного и того же вида рака может отличаться от эталонного уровня для молодых мужчин, а у женщин может отличаться от эталонного уровня для мужчин для одного и того же вида рака. Кроме того, эталонный уровень может представлять собой некий уровень, определяемый для каждого субъекта индивидуально. Например, эталонный уровень может представлять собой соотношение уровня биомаркера в раковой клетке субъекта по отношению к уровню биомаркера в нормальной клетке того же субъекта. В некоторых вариантах осуществления эталонный уровень представляет собой числовой диапазон экспрессии генов, полученный на основе статистической выборки из популяции индивидуумов, страдающих раком. Чувствительность людей, страдающих раком, к лечению ингибитором RPTN2 может быть известна. В определенных вариантах осуществления эталонный уровень получают путем сравнения экспрессии гена с контрольным геном, который экспрессируется в той же клеточной среде на относительно стабильных уровнях (*например*, конститутивным геном, таким как актин). Сравнение с эталонным уровнем может представлять собой качественную оценку или количественное определение.

Термины «определение», «измерение», «оценка», «анализ», «исследование» и «анализирование» используются в данном документе взаимозаменяемо и они относятся к любой форме измерения и включают определение наличия или отсутствия анализирующего вещества (*например*, обнаружение). Эти термины могут включать как количественные, так и качественные определения. Оценка может быть относительной или абсолютной. Относительное количество может быть, например, высоким, средним или низким. Абсолютное количество может отражать измеренную силу сигнала или перевод этой силы сигнала в другой количественный формат, например, микрограммы/мл. «Обнаружение присутствия» может включать определение количества присутствующего вещества, а также определение его наличия или отсутствия.

Термины «антагонист» и «ингибитор» используются взаимозаменяемо и они относятся к соединению или биологической молекуле, обладающей способностью осуществлять ингибирование биологической функции белка-мишени (например, RPTN2) либо путем ингибирования активности, либо экспрессии белка-мишени. Соответственно, термины «антагонист» и «ингибиторы» определяются в контексте биологической роли белка-мишени. Хотя предпочтительные антагонисты данного документа специфически взаимодействуют с мишенью (*например*, связываются с ней), соединения, которые ингибируют биологическую активность белка-мишени путем взаимодействия с другими членами пути передачи сигнала, членом которого является белок-мишень, также конкретно включены в данное определение. Альтернативно или в дополнение, активность белка-

мишени может включать взаимодействие (например, связывание) между белком-мишенью и субстратом белка-мишени, а термины «антагонист» и «ингибиторы» могут относиться к соединению, обладающему способностью взаимодействовать с субъектом (например, связываться с ним) белка-мишени, чтобы косвенно ингибировать биологическую активность белка-мишени. В некоторых случаях такое соединение может связываться как с белком-мишенью, так и с одним или более видами субстрата. Предпочтительная биологическая активность, ингибируемая антагонистом, связана с развитием, ростом, сохранением или распространением рака или опухоли.

Термин «пролиферация клеток» относится к явлению, при котором число клеток изменяется в результате деления. Этот термин также охватывает рост клеток, при котором морфология клеток изменяется (*например*, увеличивается в размерах) в соответствии с пролиферативным сигналом.

Термины «вводить», «введение», «осуществление введения» и их производные относятся к способам, которые могут быть использованы для доставки средств или композиций к требуемому участку биологического действия. Эти способы включают без ограничения парентеральное введение (например, внутривенное, подкожное, внутривентриальное, внутримышечное, внутрисосудистое, интратекальное, интраназальное, интравитреальное, инфузионное и местное введение), трансмукозальное введение, пероральное введение, введение в виде суппозитория и местное введение. Введение осуществляется любым путем, включая парентеральный. Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутривентриальное, внутрижелудочковое и внутричерепное. Другие способы доставки включают без ограничения использование липосомальных составов, внутривенную инфузию, трансплантацию и т. п. Специалистам в данной области известны дополнительные способы введения терапевтически эффективного количества композиции настоящего изобретения для предотвращения или облегчения одного или более симптомов, связанных с заболеванием.

Термин «системное введение» относится к введению средств или композиций таким образом, что средства или композиции распределяются в организме субъекта. Распределение средств или композиций по организму субъекта может быть равномерным. В качестве альтернативы, распределение может быть преимущественным, что приводит к более высокой локализации средств или композиций в одном или более требуемых участках. Требуемым участком может быть кровь или другой участок, доступный для сосудистой системы. Неограничивающие примеры системных путей введения включают введение (1) посредством введения средства непосредственно в сосудистую систему или (2) пероральное, легочное или внутримышечное введение, при котором средство поглощается, попадает в сосудистую систему и переносится к одному или более требуемому(ым) участку(ам) действия через кровь. Напротив, «несистемное введение» относится к введению средств или композиций таким образом, что средства или композиции вводятся локально в представляющий интерес целевой участок тела субъекта для оказания преимущественно локального эффекта.

Термины «совместное введение», «введение в комбинации с» и их грамматические

эквиваленты охватывают введение двух или более средств субъекту таким образом, чтобы оба средства и/или их метаболиты могли выполнять свои соответствующие функции. Совместное введение включает одновременное введение в разных композициях, введение в разное время в разных композициях или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства.

Термин «эффективное количество» относится к такому количеству соединения, описанного в данном документе, которое достаточно для осуществления предполагаемого применения, включая без ограничения стимулирование или пролонгирование противоопухолевого иммунитета или лечение заболевания, как определено ниже. Эффективное количество может варьироваться в зависимости от цели применения (*in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*) или субъекта и заболевания, подлежащего лечению, *например*, веса и возраста субъекта, тяжести состояния заболевания, способа введения и т. п., которые могут быть легко определены специалистом в данной области техники. Термин также применяется к дозе, которая вызывает определенный ответ в клетках-мишенях, *например*, гибель клеток или их активацию. Конкретная доза будет меняться в зависимости от конкретного выбранного соединения, соблюдения режима дозирования, возможности введения в комбинации с другими соединениями, ткани, в которую оно вводится, и физической системы доставки, в которой оно находится.

Как используется в данном документе, термины «лечение», «лечить», «временно облегчать» и «улучшающий» являются взаимозаменяемыми. Эти термины относятся к подходу для получения выгодных или требуемых результатов, включая без ограничения терапевтическую пользу и/или профилактическую пользу. Под терапевтической пользой подразумевается устранение или облегчение основного расстройства, подлежащего лечению (например, плоскоклеточной карциномы). Кроме того, терапевтическая польза достигается при устранении или облегчении одного или более физиологических симптомов, связанных с основным расстройством, так что у пациента наблюдается улучшение состояния, несмотря на то, что он все еще может страдать от основного расстройства. Для профилактической пользы фармацевтические композиции могут быть введены пациенту, подверженному риску развития определенного заболевания, или пациенту с одним или более физиологическими симптомами заболевания, даже если диагноз этого заболевания не был поставлен.

«Терапевтический эффект», как используется в данном документе, охватывает терапевтическое преимущество и/или профилактическое преимущество, как описано выше. Профилактический эффект включает в себя отсрочку или устранение появления заболевания или патологического состояния, отсрочку или устранение появления симптомов заболевания или патологического состояния, замедление, остановку или обращение вспять прогрессирования заболевания или патологического состояния или любую их комбинацию.

Термин «субъект» включает без ограничения людей любой возрастной группы, *например*, пациентов детского возраста (*например*, младенца, ребенка или подростка) или

взрослого субъекта (*например*, молодого совершеннолетнего, совершеннолетнего среднего возраста или пожилого совершеннолетнего)) и/или других приматов (*например*, яванских макак или макак-резус); млекопитающих, включая коммерчески значимых млекопитающих, таких как крупный рогатый скот, свиньи, лошади, овцы, козы, кошки и/или собаки; и/или птиц, включая коммерчески значимых птиц, таких как куры, утки, гуси, перепела и/или индейки. Описанные в данном документе способы могут быть полезны как в терапии человека, так и в ветеринарии. В некоторых вариантах осуществления субъектом является млекопитающее, а в некоторых вариантах осуществления субъектом является человек.

Термин «*in vivo*» относится к событию, происходящему в организме субъекта.

Термин «*ex vivo*» относится к событию, которое сначала происходит вне организма субъекта для последующего применения *in vivo* в организме субъекта. Например, получение *ex vivo* может включать подготовку клеток вне организма субъекта с целью введения подготовленных клеток в тот же или другой организм субъекта.

Термин «*in vitro*» относится к событиям, происходящим вне организма субъекта. Например, анализ *in vitro* охватывает любой анализ, проведенный вне организма субъекта. Анализы *in vitro* охватывают клеточные анализы, в которых используются живые или погибшие клетки. Анализы *in vitro* также охватывают бесклеточные анализы, в которых не используются интактные клетки.

Термин «подавление активности РТРС2», как используется в данном документе, относится к замедлению, снижению, изменению, ингибированию, а также полному устранению и/или предотвращению активности РТРС2.

Термин «эффektorная функция» относится к специализированной функции клетки. Эффektorная функция Т-клетки, например, может заключаться в цитолитической активности или хелперной активности, включающей секрецию цитокинов. Таким образом, термин «внутриклеточный сигнальный домен» относится к той части белка, которая передает сигнал эффektorной функции и направляет клетку на выполнение специализированной функции.

Термин «аутологичный» относится к любому материалу, полученному от того же индивидуума, которому он впоследствии будет повторно введен.

Термин «аллогенный» относится к любому материалу, полученному от другого животного того же вида, что и особь, которой вводится материал. Считается, что два или более индивидуума аллогенны друг другу, если гены по одному или более локусам не идентичны. В некоторых аспектах аллогенный материал от индивидуумов одного вида может быть достаточно непохожим генетически, чтобы взаимодействовать антигенно.

Термин «костимулирующая молекула» относится к когнитивному партнеру по связыванию на Т-клетке, который специфически связывается с костимулирующим лигандом, тем самым опосредуя костимулирующий ответ Т-клетки, такой как без ограничения пролиферация. Костимулирующие молекулы представляют собой молекулы клеточной поверхности, отличные от антигенных рецепторов или их лигандов, которые

способствуют эффективному иммунному ответу. Костимулирующие молекулы включают без ограничения молекулу МНС класса I, BTLA и лигандный рецептор Toll, а также OX40, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278) и 4-1BB (CD137). Дополнительные примеры таких костимулирующих молекул включают CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, NKG2C, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a и лиганд, который специфически связывается с CD83. Костимулирующий внутриклеточный сигнальный домен может представлять собой внутриклеточную часть костимулирующей молекулы. Костимулирующая молекула может быть представлена в следующих семействах белков: белки рецепторов TNF, иммуноглобулиноподобные белки, цитокиновые рецепторы, интегрины, сигнальные молекулы активации лимфоцитов (белки SLAM) и активирующие рецепторы NK-клеток. Примеры таких молекул включают CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, GITR, CD30, CD40, ICOS, BAFFR, HVEM, ICAM-1, функционально-связанный антиген лимфоцитов-1 (LFA-1), CD2, CDS, CD7, CD287, LIGHT, NKG2C, NKG2D, SLAMF7, NKp80, NKp30, NKp44, NKp46, CD160, B7-H3 и лиганд, который специфически связывается с CD83, и т. п. Внутриклеточный сигнальный домен может содержать всю внутриклеточную часть или весь нативный внутриклеточный сигнальный домен молекулы, из которой он получен, или функциональный фрагмент или его производное.

Термины «иммунная эффекторная клетка» и «эффекторная клетка» используются в данном случае как взаимозаменяемые. Они относятся к клеткам, которые участвуют в иммунном ответе, например, в стимулировании иммунного эффекторного ответа. Примеры иммунных эффекторных клеток включают Т-клетки, например, альфа/бета Т-клетки и гамма/дельта Т-клетки, В-клетки, натуральные клетки-киллеры (NK), натуральные Т-клетки-киллеры (NKT), тучные клетки и фагоциты, полученные из миелоидной ткани.

Термины «иммунитет» и «иммунный ответ» в данном документе используются как взаимозаменяемые. Применительно к субъекту это относится к способности субъекта вызывать иммунный ответ с помощью своих иммунных клеток по отношению к антигену, включая без ограничения опухолевый антиген, вирусный антиген, бактериальный антиген или неоантиген. Применительно к клетке это относится к способности клетки генерировать клеточный ответ прямо или опосредованно по отношению к антигену, включая без ограничения опухолевый антиген, вирусный антиген, бактериальный антиген или неоантиген.

Термин «лимфоидная клетка» или «лимфоидные клетки» относится к любой из

клеток, ответственных за выработку иммунитета (или иммунного ответа), опосредованного клетками или антителами, и включает лимфоциты, лимфобласты и плазматические клетки. Лимфоидные клетки включают гранулоциты, такие как эозинофилы, базофилы и нейтрофилы; тучные клетки; моноциты, которые могут превращаться в макрофаги; антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки; и лимфоциты, такие как натуральные клетки-киллеры (NK-клетки), В-клетки и Т-клетки (включая активированные Т-клетки). В некоторых примерах Т-клетки включают как неактивированные клетки, так и клетки памяти (например, центральной памяти или  $T_{CM}$ , эффекторной памяти или  $T_{EM}$  и эффекторной памяти RA или  $T_{EMRA}$ ), эффекторные клетки (например, цитотоксические Т-клетки или CTL или Tc-клетки), хелперные клетки (например, Th1, Th2, Th3, Th9, Th7, TFH), регуляторные клетки (например, Treg и T<sub>H</sub>17 клетки), натуральные Т-клетки-киллеры (NKT клетки), опухолевые инфильтрирующие лимфоциты (TIL), активированные лимфоцитами киллерные клетки (LAK),  $\alpha\beta$  Т-клетки,  $\gamma\delta$  Т-клетки и подобные уникальные классы Т-клеточной линии.

Термины «опухолевый маркер», «опухолевый антиген» и «опухолеассоциированный антиген» используются в данном документе взаимозаменяемо, каждый из них относится к молекуле или ее фрагменту, экспрессированному на поверхности или внутри раковой клетки или секретированному или иным образом молекуле или ее фрагменту, полученному из раковой клетки (например, циркулирующей опухолевой ДНК или циркулирующей опухолевой РНК), и который полезен для обнаружения раковой клетки или преимущественного нацеливания средства на раковую клетку. Опухолевый антиген может быть маркером, экспрессируемым как нормальными клетками, так и раковыми клетками, например, маркером линии, например, CD19 на В-клетках. Опухолевый антиген может быть молекулой клеточной поверхности, которая сверхэкспрессируется или недостаточно экспрессируется в раковой клетке по сравнению с нормальной клеткой. Опухолевый антиген также может быть молекулой клеточной поверхности, которая неправильно синтезируется в раковой клетке, например, молекулой, содержащей делеции, дополнения или мутации по сравнению с молекулой, экспрессируемой на нормальной клетке. Опухолевый антиген может экспрессироваться исключительно на клеточной поверхности раковой клетки, полностью или в виде фрагмента (например, МНС/пептида) и не синтезироваться или не экспрессироваться на поверхности нормальной клетки. Опухолевый антиген включает неоантигены, кодируемые мутировавшими генами, специфичными для опухоли.

Термин «временное подавление», как используется в данном документе, в целом означает, что подавление экспрессии или активности молекулы-мишени (например, RPTN2) не является постоянным. Временное подавление не может быть постоянным подавлением. В некоторых случаях временное подавление может включать подавление (например, снижение) экспрессии или активности молекулы-мишени в течение определенного периода времени с последующим восстановлением по меньшей мере части экспрессии или активности молекулы-мишени, которая была подавлена ранее. Временное

подавление может включать периодическое подавление молекулы-мишени (например, RTPN2).

Термин «периодический» используется в данном документе для описания процесса, который не является непрерывным. За периодическим процессом может следовать перерыв или остановка. Множество периодических процессов могут включать альтернативный запуск и остановку одного и того же процесса или разных процессов. В некоторых вариантах осуществления термин «периодический режим дозирования», используемый в данном документе, относится к режиму дозирования, который включает введение фармацевтической композиции с последующим периодом покоя.

Термин «побочный эффект», как используется в данном документе, относится к любому осложнению, нежелательному или патологическому результату терапии (например, клеточной терапии, иммунотерапии и т. п.), который возникает в дополнение или вместо требуемого результата терапии. Примеры побочного эффекта могут включать без ограничения (i) не специфическую в отношении мишени клеточную токсичность, (ii) специфическую в отношении мишени внеопухолевую токсичность, и/или (iii) аутоиммунитет (например, хронический аутоиммунитет). В примере побочный эффект клеточной терапии, включающей белок слияния T-клеточного рецептора (TFP) и/или химерного антигенного рецептора (CAR), может включать болезнь «трансплантат против хозяина». В другом примере побочный эффект клеточной терапии, включающей TFP и/или CAR, может включать гибель клетки, сконфигурированной для экспрессии TFP и/или CAR.

Другие примеры побочного эффекта клеточной терапии могут включать без ограничения расстройства, опосредованные фагоцитирующими клетками, которые включают макрофаги и нейтрофильные гранулоциты (полиморфноядерные лейкоциты, PMN) и/или T-клетки. Примеры включают воспалительные заболевания кожи, в том числе псориаз; реакции, связанные с воспалительными заболеваниями кишечника (такие как болезнь Крона и язвенный колит); респираторный дистресс-синдром у взрослых; дерматит; воспалительные заболевания ЦНС, такие как рассеянный склероз; увеиты; аллергические состояния, такие как экзема и астма, и другие состояния, сопровождающиеся инфильтрацией T-клеток и хроническими воспалительными реакциями; кожные реакции гиперчувствительности (включая реакцию на ядовитый плющ и ядовитый дуб); аутоиммунные заболевания, такие как ревматоидный артрит, системная красная волчанка (SLE), сахарный диабет, рассеянный склероз, синдром Рейно, аутоиммунный тиреоидит, синдром Сегрена, ювенильный диабет и иммунные реакции, связанные с гиперчувствительностью замедленного типа, опосредованные цитокинами и T-лимфоцитами, обычно встречающиеся при туберкулезе, саркоидозе, полимиозите, гранулематозе и васкулите; пернициозную анемию; синдром множественного повреждения органов, вызванного сепсисом или травмой; аутоиммунную гемолитическую анемию; миастению гравис; заболевания, опосредованные комплексом антиген-антитело; и/или все типы отторжения трансплантата, включая болезнь «трансплантат против хозяина» или «хозяин против трансплантата».

Термин «эффективность» лечения или способа, как используется в данном документе, может быть измерен на основе изменений в течении заболевания или состояния в ответ на такое лечение или способ. Например, эффективность лечения или способа по настоящему изобретению может быть измерена по его влиянию на признаки или симптомы заболевания или состояния субъекта, например, опухоли или рака субъекта. Ответ может быть достигнут, если у субъекта, страдающего заболеванием или состоянием, наблюдается частичное или полное облегчение заболевания или состояния или уменьшение одного или более симптомов заболевания или состояния. В примере ответ достигается, если субъект, страдающий от опухоли, проявляет уменьшение размера опухоли после лечения или способа, как предусмотрено в настоящем изобретении. В некоторых примерах эффективность может быть измерена путем оценки гибели раковых клеток, уменьшения опухоли (например, на основании уменьшения размера опухоли), и/или ингибирования роста, прогрессирования и распространения опухоли.

[1] В практике некоторых вариантов осуществления, раскрытых в данном документе, используются, если не указано иное, обычные методы иммунологии, биохимии, химии, молекулярной биологии, микробиологии, клеточной биологии, геномики и рекомбинантной ДНК, которые известны специалистам в данной области техники. См. например, Sambrook and Green, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 4th Edition (2012); серию *Current Protocols in Molecular Biology* (F. M. Ausubel, et al. eds.); серию *Methods In Enzymology* (Academic Press, Inc.), *PCR 2: A Practical Approach* (M.J. MacPherson, B.D. Hames and G.R. Taylor eds. (1995)), Harlow and Lane, eds. (1988) *Antibodies, A Laboratory Manual*, и *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique and Specialized Applications*, 6th Edition (R.I. Freshney, ed. (2010)).

[2] Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, обладают тем же значением, что и общепринятые термины, к которым относится заявленный объект. В случае наличия множества определений для терминов, содержащихся в данном документе, преимущественно обладают определения, приведенные в данном разделе. Все патенты, патентные заявки, публикации и опубликованные последовательности нуклеотидов и аминокислот (*например*, последовательности, доступные в GenBank или других базах данных), которые относятся к данному документу, включены в него посредством ссылки. Если ссылка делается к URL или другому подобному идентификатору или адресу, подразумевается, что такие идентификаторы могут меняться, а конкретная информация в Интернете может появляться и исчезать, но эквивалентная информация может быть найдена путем поиска в Интернете. Ссылка к ним свидетельствует о наличии и публичном распространении такой информации.

[3] Следует понимать, что приведенное выше общее описание и следующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не ограничивают заявленный объект. В данной заявке использование единственного числа включает множественное число, если конкретно не указано иное. Следует отметить, что при использовании в спецификации и прилагаемой формуле изобретения формы

единственного числа включают множественное число, если в контексте четко не указано иное. В данной заявке применение «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включающий», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включенный», не является ограничивающим.

[4] Заголовки разделов, используемые в данном документе, приведены исключительно в организационных целях и не должны рассматриваться как ограничивающие описываемый объект.

[5] Определение стандартных химических терминов приведено в справочниках, в том числе без ограничения Carey and Sundberg «Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed.» Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York. Если не указано иное, используются традиционные способы масс-спектропии, ЯМР, ВЭЖХ, химии белка, биохимии, методы рекомбинантной ДНК и фармакологии.

[6] Если не представлены специальные определения, номенклатура, используемая в связи с лабораторными процедурами и методами аналитической химии, органической химии синтеза и химии лекарств и фармацевтики, описанными в данном документе, является общепринятой в данной области. Стандартные методы могут быть использованы для химического синтеза, химического анализа, приготовления, составления и доставки фармацевтических препаратов и лечения пациентов. Стандартные методы могут быть использованы для рекомбинантной ДНК, синтеза олигонуклеотидов и культуры тканей и трансформации (например, электропорации, липофекции). Реакции и методы очистки могут быть выполнены, например, с использованием наборов по инструкции производителя или как обычно выполняется в данной области техники, или как описано в данном документе. Вышеописанные методы и процедуры могут быть выполнены в целом обычными способами, как описано в различных общих и более конкретных ссылках, которые цитируются и обсуждаются в настоящем описании.

[7] Следует понимать, что способы и композиции, описанные в данном документе, не ограничиваются конкретными методиками, протоколами, клеточными линиями, конструкциями и реагентами, описанными в данном документе, и как таковые могут отличаться. Также следует понимать, что терминология, используемая в данном документе, предназначена только для описания конкретных вариантов осуществления и не ограничивает объем описанных в нем способов, соединений, композиций.

[8] В контексте данного документа,  $C_1-C_x$  включает  $C_1-C_2$ ,  $C_1-C_3$  . . .  $C_1-C_x$ .  $C_1-C_x$  относится к числу атомов углерода, составляющих фрагмент, который он обозначает ( за исключением необязательных заместителей).

[9] «Алкильная» группа относится к радикалу с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода и не содержащему ненасыщенности. В некоторых вариантах осуществления «алкильная» группа может содержать от 1 до 6 атомов углерода (во всех случаях, где это встречается в данном документе, числовой диапазон, такой как «от 1 до 6», относится к каждому целому числу в данном диапазоне; например, «от 1 до 6 атомов углерода» означает, что алкильная

группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода *и т. п.*, до 6 атомов углерода включительно, хотя настоящее определение также охватывает встречаемость термина «алкил», где числовой диапазон не обозначен) Алкильная группа соединений, описанных в данном документе, может быть обозначена как «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил» или аналогичными обозначениями. Только в качестве примера, «C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкил» означает, что в алкильной цепи содержится от одного до шести атомов углерода, *т. е.* алкильная цепь выбрана из группы, состоящей из метила, этила, н-пропила, изопропила, н-бутила, изобутила, втор-бутила, трет-бутила, н-пентила, изопентила, неопентила и гексила. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (*т. е.* алкиленовая группа).

[10] «Алкокси» относится к «-О-алкильной» группе, где алкил определен в данном документе.

[11] Термин «алкенил» относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода и содержащей по меньшей мере одну двойную связь углерод-углерод. Неограничивающие примеры алкенильной группы включают -CH=CH<sub>2</sub>, -C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>, -CH=CHCH<sub>3</sub>, -CH=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> и -C(CH<sub>3</sub>)=CHCH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления алкенильные группы могут содержать от 2 до 6 углеродов. Алкенильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкенильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (*т. е.* алкениленовой группой).

[12] Термин «алкинил» относится к радикальной группе с прямой или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода и содержащей по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод. Неограничивающие примеры алкинильной группы включают -C≡CH, -C≡CCH<sub>3</sub>, -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> и -C≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления алкинильная группа может содержать от 2 до 6 атомов углерода. Алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В зависимости от структуры алкинильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (*т. е.* алкиниленовой группой).

[13] «Амино» относится к группе -NH<sub>2</sub>.

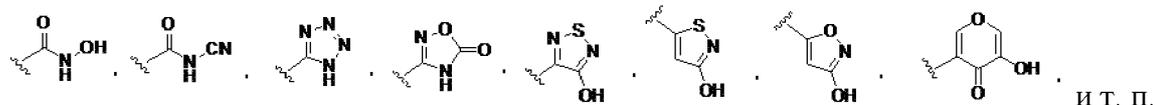
[14] Термин «алкиламин» или «алкиламино» относится к группе -N(алкил)<sub>x</sub>H<sub>y</sub>, где алкил является таким, как определено в данном документе, и x и y выбраны из группы x=1, y=1 и x=2, y=0. Если x=2, алкильные группы, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, необязательно могут образовывать циклическую кольцевую систему. «Диалкиламино» относится к группе -N(алкил)<sub>2</sub>, где алкил определен в данном документе.

[15] Термин «ароматический» относится к плоскому кольцу с делокализованной π-электронной системой, содержащей 4n+2 π электрона, где n представляет собой целое число. Ароматические кольца могут быть образованы из пяти, шести, семи, восьми, девяти или более девяти атомов. Ароматические вещества могут быть необязательно замещены.

Термин «ароматический» включает как арильные группы (*например*, фенил, нафталинил), так и гетероарильные группы (*например*, пиридинил, хиолинил).

[16] Как используется в данном документе, термин «арил» относится к моноциклическому ароматическому кольцу, где каждый из атомов, образующих кольцо, является атомом углерода (*например*, фенил), или к полициклической кольцевой системе (*например*, бициклическая или трициклическая), где 1) по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим и ароматическим, 2) связь с остальной частью соединения непосредственно связана с карбоциклическим ароматическим кольцом арильной кольцевой системы и 3) карбоциклическое ароматическое кольцо арильной кольцевой системы 2) не связано (*например*, конденсировано), либо непосредственно, либо через одно или более ароматических колец, с гетероарильным кольцом в полициклической кольцевой системе. Арильные кольца могут быть образованы пятью, шестью, семью, восемью, девятью или более чем девятью атомами углерода. Арильные группы могут быть необязательно замещенными. Примеры арильных групп включают без ограничения фенил и нафталинил. В зависимости от структуры арильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е. ариленовой группой). Как используется в данном документе, арильный радикал представляет собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему. В вариантах осуществления арил представляет собой моноциклическое кольцо. В вариантах осуществления арил представляет собой полициклическую систему с конденсированным кольцом. В вариантах осуществления арил представляет собой полициклическую систему с кольцом с мостиковыми связями. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой «арил с конденсированным кольцом», где арильное кольцо конденсировано с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом.

[17] «Карбокси» относится к  $-CO_2H$ . В некоторых вариантах осуществления карбоксильные фрагменты могут быть заменены на «биоизомер карбоновой кислоты», который относится к функциональной группе или фрагменту, который проявляет схожие физические и/или химические свойства с фрагментом карбоновой кислоты. Биоизомер карбоновой кислоты обладает биологическими свойствами, аналогичными свойствам группы карбоновой кислоты. Соединение с фрагментом карбоновой кислоты может содержать фрагмент карбоновой кислоты, замененный на биоизомер карбоновой кислоты, и обладать аналогичными физическими и/или биологическими свойствами по сравнению с соединением, содержащим карбоновую кислоту. *Например*, в одном варианте осуществления биоизомер карбоновой кислоты будет ионизироваться при физиологическом pH примерно в той же степени, что и группа карбоновой кислоты. Примеры биоизомеров карбоновых кислот включают без ограничения



[18] Термин «циклоалкил» относится к моноциклическому карбоциклическому насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу или

полициклической карбоциклической (т. е. не включающей гетероатом(ы)) кольцевой системе (например, бициклической или трициклической), где 1) по меньшей мере одно кольцо является карбоциклическим насыщенным или частично ненасыщенным и неароматическим, 2) связь с остатком соединения непосредственно связана с карбоциклическим насыщенным или частично ненасыщенным неароматическим кольцом кольцевой системы, и 3) карбоциклическое насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое кольцо кольцевой системы из 2) не связано (напр, является конденсированным или спироциклическим), либо непосредственно, либо через одно или более насыщенных или частично ненасыщенных и неароматических колец, с гетероциклоалкильным кольцом в полициклической кольцевой системе. Циклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильное кольцо представляет собой спироциклическое циклоалкильное кольцо. В вариантах осуществления циклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо. В вариантах осуществления циклоалкил представляет собой полициклическую систему с конденсированным кольцом. В вариантах осуществления циклоалкил представляет собой полициклическую систему с кольцом с мостиковыми связями. В вариантах осуществления циклоалкил представляет собой спироциклическую полициклическую кольцевую систему. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильные группы включают группы, содержащие от 3 до 10 кольцевых атомов. В зависимости от структуры циклоалкильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е. циклоалкиленовой группой).

[19] Термины «гетероарил» или, альтернативно, «гетероароматический» относятся к моноциклической арильной группе, включающей один или более кольцевых гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы; или к полициклической кольцевой системе (например, бициклической или трициклической), где 1) по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и включает один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, и 2) связь с остальной частью соединения непосредственно связана с ароматическим кольцом, включающим один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, или ароматическое кольцо связано (например, конденсировано), либо непосредственно, либо через одно или более ароматических колец, с ароматическим кольцом, включающим один или более гетероатомов, выбранных из азота, кислорода и серы, арильной кольцевой системы. Как используется в данном документе, гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую или трициклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно из колец кольцевой системы является полностью ненасыщенным (т. е. ароматическим) и включает гетероатом. В вариантах осуществления гетероарил представляет собой моноциклическое кольцо. В вариантах осуществления гетероарил представляет собой полициклическую систему с конденсированным кольцом. В вариантах осуществления гетероарил представляет собой полициклическую систему с кольцом с мостиковыми связями. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой «гетероарил с конденсированным кольцом»,

где гетероарильное кольцо конденсировано с циклоалкильным, арильным или гетероциклоалкильным кольцом. *N*-содержащий «гетероароматический» или «гетероарильный» фрагмент относится к ароматической группе, в которой по меньшей мере один из скелетных атомов кольца является атомом азота. В зависимости от структуры гетероарильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е. гетероариленовой группой).

[20] «Гетероциклоалкильная» группа или «гетероалициклическая» группа или «гетероциклильная» группа относится к циклоалкильной группе, где по меньшей мере один атом скелетного кольца насыщенного или частично ненасыщенного неароматического кольца представляет собой гетероатом, выбранный из азота, кислорода, фосфора и серы. В вариантах осуществления атомы азота, фосфора или серы необязательно могут быть окислены, а гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Гетероциклоалкил относится к моноциклическому насыщенному или частично ненасыщенному неароматическому кольцу, включающему один или более гетероатомов, или к полициклической кольцевой системе (например, бициклической или трициклической), в которой 1) по меньшей мере одно кольцо является насыщенным или частично ненасыщенным, неароматическим и включает один или более гетероатомов и 2) связь с остатком соединения непосредственно связана с кольцом кольцевой системы, которое является насыщенным или частично ненасыщенным и неароматическим кольцом, включающим один или более гетероатомов, или неароматическим кольцом, связанным (например, конденсированным), либо непосредственно, либо через одно или более насыщенных или частично ненасыщенных и неароматических колец, с насыщенным или частично ненасыщенным и неароматическим кольцом, включающим один или более гетероатомов кольцевой системы. Гетероциклоалкилы могут быть насыщенными или частично ненасыщенными. Термин гетероциклоалкил также включает все кольцевые формы углеводов, включая без ограничения моносахариды, дисахариды и олигосахариды. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильное кольцо представляет собой спироциклическое гетероциклоалкильное кольцо. В вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой моноциклическое кольцо. В вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой полициклическую систему с конденсированным кольцом. В вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой полициклическую систему с кольцом с мостиковыми связями. В вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой спироциклическую полициклическую кольцевую систему. Если не указано иное, гетероциклоалкилы содержат от 2 до 13 атомов углерода в кольце или кольцевой системе. Понятно, что, если речь идет о числе атомов углерода в гетероциклоалкиле, количество атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим числом атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т. е. скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца). В зависимости от структуры гетероциклоалкильная группа может быть монорадикальной или дирадикальной (т. е. гетероциклоалкиленовой группой).

[21] Термин «гало» или, альтернативно, «галоген» означает фтор, хлор, бром и йод.

[22] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, которая замещена одним или более атомами галогена. Атомы галогена могут быть одинаковыми или разными. Неограничивающие примеры галогеналкилов включают  $-\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$  и т. п.

[23] Термины «фторалкил» и «фторалкокси» включают алкильные и алкоксигруппы, соответственно, которые замещены одним или более атомами фтора. Неограничивающие примеры фторалкилов включают  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$  и т. п. Неограничивающие примеры фторалкоксигрупп включают  $-\text{OCF}_3$ ,  $-\text{OCHF}_2$ ,  $-\text{OCH}_2\text{F}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$  и т. п.

[24] Термин «гетероалкил» относится к алкильному радикалу, где один или более атомов скелетной цепи выбраны из атома, отличного от атома углерода, *например*, атома кислорода, азота, серы, фосфора, кремния или их комбинаций. Гетероатом(ы) могут быть помещены в любое внутреннее положение гетероалкильной группы. Примеры включают без ограничения  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}(\text{O})\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S}(\text{O})_2\text{-CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH=N-OCH}_3$  и  $-\text{CH=CH-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_3$ . Кроме того, до двух гетероатомов могут быть последовательными, например, в качестве примера,  $-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$  и  $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$ . Не считая гетероатомов, «гетероалкил» может содержать от 1 до 6 атомов углерода.

[25] Термин «оксо» относится к радикалу  $=\text{O}$ .

[26] Термин «связь» или «одинарная связь» относится к химической связи между двумя атомами или двум фрагментам, если атомы, соединенные связью, считаются частью большей субструктуры.

[27] Термин «фрагмент» относится к определенному сегменту или функциональной группе молекулы. Химические фрагменты являются часто узнаваемыми химическими образованиями, встроенными в молекулу или присоединенными к ней.

[28] В контексте данного документа, заместитель «R», сам по себе и без обозначения количества, относится к заместителю, выбранному из группы, включающей алкил, галогеналкил, гетероалкил, алкенил, циклоалкил, арил, гетероарил (связанный через кольцевой атом углерода) и гетероциклоалкил.

[29] «Необязательный» или «необязательно» означает, что описываемое впоследствии событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, в которых событие или обстоятельство происходит, и случаи, в которых оно не происходит.

[30] Термин «необязательно замещенный» или «замещенный» означает, если не указано иное, что эталонная группа может быть замещена одной или более дополнительной(ыми) группой(ами), индивидуально и независимо выбранной(ыми) из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, арила, гетероарила, гетероциклоалкила,  $-\text{OH}$ , оксо, алкокси, арилокси, алкилтио, арилтио, алкилсульфоксида, арилсульфоксида,

алкилсульфона, арилсульфона,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкилалкина, галогена, ацила, ацилокси,  $-\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{CO}_2$ -алкила, нитро, галогеналкила, фторалкила и amino, включая моно- и дизамещенные аминогруппы (например,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{N}(\text{R})_2$ ) и их защищенные производные. В качестве примера необязательными заместителями могут быть  $\text{L}^s\text{R}^s$ , где каждый  $\text{L}^s$  независимо выбран из связи,  $-\text{O}-$ ,  $-\text{C}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})-$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ,  $-\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})-$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ ,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ ,  $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ ,  $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})-$  или  $-(\text{C}_2\text{-C}_6\text{алкенил})-$ ; а каждый  $\text{R}^s$  независимо выбран из  $\text{H}$ ,  $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{алкил})$ ,  $(\text{C}_3\text{-C}_8\text{циклоалкил})$ , арила, гетероарила, гетероциклоалкила и  $\text{C}_1\text{-C}_6$ гетероалкила. Защитные группы, которые могут образовывать защитные производные вышеуказанных заместителей, приведены в таких источниках, как Greene and Wuts, выше.

«Аралкил» относится к радикалу формулы  $-\text{R}^c$ -арил, где  $\text{R}^c$  представляет собой алкиленовую цепь в соответствии с определением выше, например, метилен, этилен и т. п. Алкиленовая цепь, являющаяся частью аралкильного радикала, является необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

«Аралкенил» относится к радикалу формулы  $-\text{R}^d$ -арил, где  $\text{R}^d$  представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкенильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Алкиленовая цепь, являющаяся частью аралкенильного радикала, необязательно замещена, как определено выше для алкениленовой группы.

«Аралкинил» относится к радикалу формулы  $-\text{R}^e$ -арил, где  $\text{R}^e$  представляет собой алкиниленовую цепь, как определено выше. Арильная часть аралкинильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы. Алкиниленовая цепь, являющаяся частью аралкинильного радикала, необязательно замещена, как определено выше для алкиниленовой цепи.

«Аралкокси» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы  $-\text{O}-\text{R}^c$ -арил, где  $\text{R}^c$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, например, метилен, этилен и т. п. Алкиленовая цепь, являющаяся частью аралкильного радикала, является необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала необязательно замещена, как описано выше для арильной группы.

«Гало» или «галоген» относится к заместителям бром-, хлор-, фтор- или йодо-.

«Фторалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более радикалами фтора, как определено выше, например, трифторметилу, дифторметилу, фторметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1-фторметилу-2-фторэтилу и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная часть фторалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

«N-гетероциклил» или «N-присоединенный гетероциклил» относится к гетероциклильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, и где точка присоединения гетероциклильного радикала к остальной части

молекулы проходит через атом азота в гетероциклическом радикале. *N*-гетероциклический радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклических радикалов. Примеры таких *N*-гетероциклических радикалов включают без ограничения 1-морфолинил, 1-пиперидинил, 1-пиперазинил, 1-пирролидинил, пиразолидинил, имидазолинил и имидазолидинил.

«*C*-гетероциклический» или «*C*-присоединенный гетероциклический» относится к гетероциклическому радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один гетероатом, и где точка присоединения гетероциклического радикала к остальной части молекулы проходит через атом углерода в гетероциклическом радикале. *C*-гетероциклический радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероциклических радикалов. Примеры таких *C*-гетероциклических радикалов включают без ограничения 2-морфолинил, 2- или 3- или 4-пиперидинил, 2-пиперазинил, 2- или 3-пирролидинил и т. п.

«Гетероциклический алкил» относится к радикалу формулы  $-R^c$ -гетероциклический, где  $R^c$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклический радикал представляет собой азотсодержащий гетероциклический радикал, то гетероциклический радикал необязательно присоединен к алкильному радикалу при атоме азота. Алкиленовая цепь гетероциклического алкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклическая часть гетероциклического алкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклической группы.

«Гетероциклический алкокси» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы  $-O-R^c$ -гетероциклический, где  $R^c$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероциклический радикал представляет собой азотсодержащий гетероциклический радикал, то гетероциклический радикал необязательно присоединен к алкильному радикалу при атоме азота. Алкиленовая цепь гетероциклического алкокси-радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклическая часть гетероциклического алкокси-радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероциклической группы.

«*N*-гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, в котором точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы находится на атоме азота в гетероарильном радикале. *N*-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

«*C*-гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, и где точка присоединения гетероарильного радикала к остальной части молекулы находится на атоме углерода в гетероарильном радикале. *C*-гетероарильный радикал необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

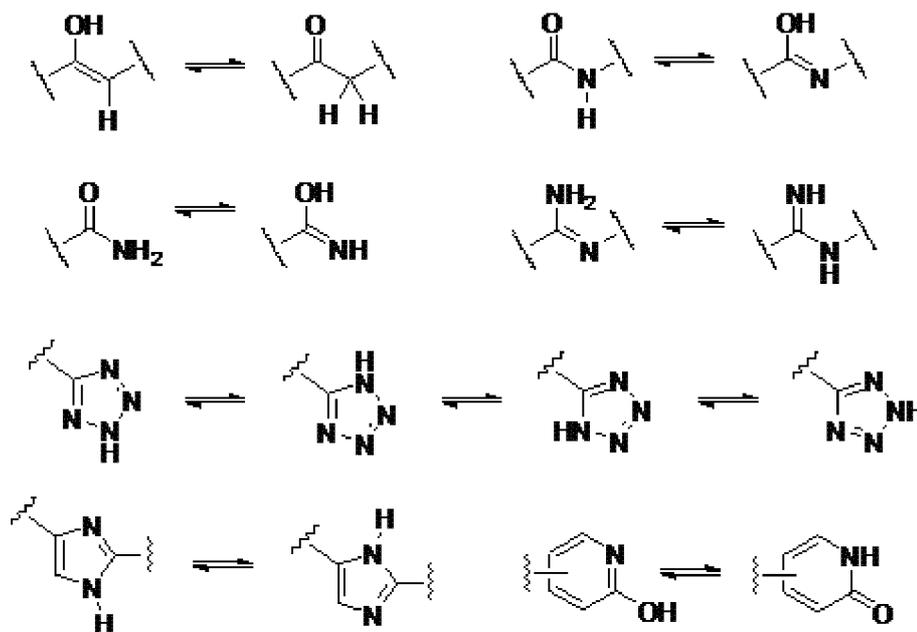
«Гетероарил алкил» относится к радикалу формулы  $-R^c$ -гетероарил, где  $R^c$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу при атоме азота. Алкиленовая цепь гетероарил алкильного радикала

необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

«Гетероарилалкокси» относится к радикалу, связанному через атом кислорода формулы  $-O-R^c$ -гетероарил, где  $R^c$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше. Если гетероарил представляет собой азотсодержащий гетероарил, гетероарил необязательно присоединен к алкильному радикалу при атоме азота. Алкиленовая цепь гетероарилалкокси-радикала необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероарильная часть гетероарилалкокси-радикала необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы.

Соединения, раскрытые в данном документе, в некоторых вариантах осуществления содержат один или более центров асимметрии и, таким образом, дают энантиомеры, диастереомеры и другие стереоизомерные формы, которые определяются, с точки зрения абсолютной стереохимии, как (*R*)- или (*S*)-. Если не указано иное, подразумевается, что все стереоизомерные формы соединений, раскрытых в данном документе, рассматриваются в настоящем изобретении. Если соединения, описанные в данном документе, содержат алкеновые двойные связи и, если не указано иное, подразумевается, что настоящее изобретение включает как *E*, так и *Z* геометрические изомеры (*например, цис* или *транс*). Аналогичным образом, все возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы и все таутомерные формы также должны быть включены. Термин «геометрический изомер» относится к *E* или *Z* геометрическим изомерам (*например, цис* или *транс*) алкеновой двойной связи. Термин «позиционный изомер» относится к структурным изомерам вокруг центрального кольца, таким как *орто*-, *мета*- и *пара*-изомеры вокруг бензольного кольца.

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



В некоторых случаях соединения, раскрытые в данном документе, существуют в таутомерных формах. Структуры указанных соединений для наглядности изображены в одной таутомерной форме. Альтернативные таутомерные формы явно включены в настоящее изобретение, такие как, например, структуры, показанные ниже.



Соединения, раскрытые в данном документе, в некоторых вариантах осуществления, используются в различных обогащенных изотопных формах, например, обогащенных по содержанию  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  и/или  $^{14}\text{C}$ . В одном конкретном варианте осуществления соединение дейтерировано по меньшей мере в одном положении. Такие дейтерированные формы могут быть получены с помощью процедуры, описанной в патентах США №№ 5,846,514 и 6,334,997. Как описано в патентах США №№ 5,846,514 и 6,334,997, дейтерирование может улучшить метаболическую стабильность и/или эффективность, тем самым увеличивая продолжительность действия лекарственных средств.

Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, предназначены для включения соединений, которые отличаются только наличием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, обладающие структурами по настоящему изобретению, за исключением замены водорода на дейтерий или тритий, либо замены углерода на углерод, обогащенный  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ -, входят в объем настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению необязательно содержат неприродные пропорции атомных изотопов при одном или более атомах, составляющих такие соединения. Например, соединения могут быть помечены изотопами, такими как, например, дейтерий ( $^2\text{H}$ ), тритий ( $^3\text{H}$ ), йод-125 ( $^{125}\text{I}$ ) или углерод-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Предполагается изотопное замещение с помощью  $^2\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{C}$ ,  $^{12}\text{N}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{14}\text{F}$ ,  $^{15}\text{F}$ ,

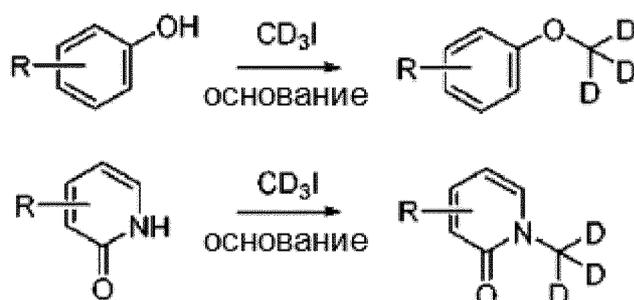
$^{16}\text{F}$ ,  $^{17}\text{F}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{33}\text{S}$ ,  $^{34}\text{S}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{S}$ ,  $^{35}\text{Cl}$ ,  $^{37}\text{Cl}$ ,  $^{79}\text{Br}$ ,  $^{81}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$ . Все изотопные вариации соединений настоящего изобретения, как радиоактивные, так и не радиоактивные, входят в объем настоящего изобретения.

В определенных вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном документе, содержат некоторые или все атомы  $^1\text{H}$ , замененные на атомы  $^2\text{H}$ . Способы синтеза дейтерийсодержащих соединений известны в данной области техники и включают, только в качестве неограничивающего примера, следующие способы синтеза.

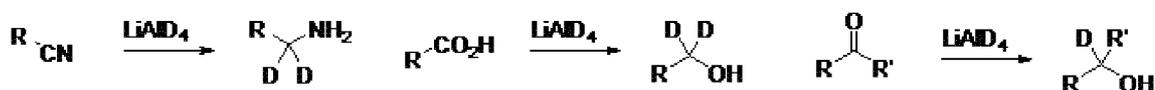
Замещенные дейтерием соединения синтезируют с помощью различных способов, описанных, например, в: Dean, Dennis C.; Editor. Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma,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

Дейтерированные исходные материалы являются легкодоступными и подвергаются описанным в данном документе способам синтеза для получения дейтерийсодержащих соединений. Большое количество дейтерийсодержащих реагентов и строительных блоков коммерчески доступны у поставщиков химической продукции, таких как Aldrich Chemical Co.

Реагенты для переноса дейтерия, пригодные для применения в реакциях нуклеофильного замещения, такие как йодометан- $\text{d}_3$  ( $\text{CD}_3\text{I}$ ), легкодоступны и могут быть использованы для переноса дейтерий-замещенного атома углерода в условиях реакции нуклеофильного замещения на реакционный субстрат. Применение  $\text{CD}_3\text{I}$  проиллюстрировано, только в качестве примера, в приведенных ниже схемах реакций.

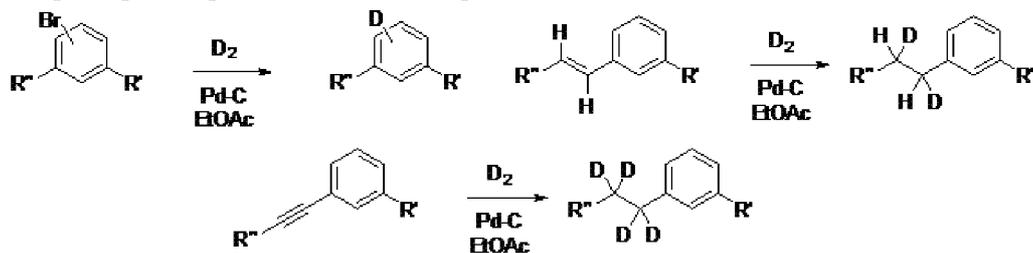


Реагенты для переноса дейтерия, такие как литийалюминийдейтерид ( $\text{LiAlD}_4$ ), используются для переноса дейтерия в восстановительных условиях на реакционный субстрат. Применение  $\text{LiAlD}_4$  проиллюстрировано, только в качестве примера, в приведенных ниже схемах реакций.



Газообразный дейтерий и палладиевый катализатор используются для

восстановления ненасыщенных углерод-углеродных связей и проведения восстановительного замещения связей арилуглерод-галоген, как показано, только в качестве примера, в приведенных ниже реакционных схемах.



[31] «Фармацевтически приемлемая соль» включает как соли кислот, так и соли оснований. Подразумевается, что фармацевтически приемлемая соль любого из соединений, описанных в данном документе, охватывает любые и все формы фармацевтически приемлемых солей. Предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений, описанных в данном документе, являются фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот и фармацевтически приемлемые соли присоединения оснований.

[32] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, не являются биологически или иным образом нежелательными и образуются с неорганическими кислотами, такими как хлороводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, йодоводородная кислота, фтористоводородная кислота, фосфорная кислота и т. п. Также включены соли, которые образуются с органическими кислотами, такими как алифатические моно- и дикарбоновые кислоты, фенилзамещенные алкановые кислоты, гидроксиалкановые кислоты, алканедионовые кислоты, ароматические кислоты, алифатические и ароматические сульфокислоты и т. п., и включают, например, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, пировиноградную кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, коричную кислоту, миндальную кислоту, метансульфокислоту, этансульфокислоту, п-толуолсульфокислоту, салициловую кислоту и т. п. Таким образом, иллюстративные соли включают сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, нитраты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, йодиды, ацетаты, трифторацетаты, пропионаты, каприлаты, изобутираты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, манделаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, фталаты, бензолсульфонаты, толуолсульфонаты, фенилацетаты, цитраты, лактаты, малаты, тартраты, метансульфонаты и т. п. Также рассматриваются соли аминокислот, такие как аргинаты, глюконаты и галактуронаты (см., например, Berge S.M. et al., «Pharmaceutical Salts», *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)). Соли присоединения кислот основных соединений в некоторых вариантах осуществления получают путем приведения в контакт форм свободных оснований с достаточным количеством требуемой кислоты с получением

соли в соответствии со способами и методами, с которыми хорошо знаком опытный специалист.

[33] «Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Эти соли получают путем добавления неорганического или органического основания к свободной кислоте. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемые соли присоединения основания образуются с металлами или аминами, например, щелочными и щелочноземельными металлами или органическими аминами. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, например, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, *N,N*-дибензилэтилендиамин, хлоропрокаин, гидрабагин, холин, бетаин, этилендиамин, этилендианилин, *N*-метилглюкамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т. п. См. Verge et al., *выше*.

[34] «Пролекарство», как используется в данном документе, означает соединение, которое может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение, описанное в данном документе. Таким образом, термин «пролекарство» относится к предшественнику биологически активного соединения, который является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть неактивным при введении субъекту, но превращается *in vivo* в активное соединение, например, путем гидролиза. Пролекарственное соединение часто обладает такими преимуществами, как растворимость, совместимость с тканями или отсроченное высвобождение в организме млекопитающего (см., например, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam). Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi, T., et al., «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Подразумевается, что термин «пролекарство» также включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение *in vivo* при введении такого пролекарства млекопитающему. Пролекарства активного соединения, как описано в данном документе, могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в активном соединении, таким образом, что модификации расщепляются, либо в ходе рутинной манипуляции, либо *in vivo*, до исходного активного соединения.

[35] Термины «субъект», «индивидуум» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к позвоночному животному, предпочтительно млекопитающему, более предпочтительно человеку. К млекопитающим относятся без ограничения мыши, обезьяны, люди, сельскохозяйственные животные, спортивные животные и домашние животные. Также охватываются ткани, клетки и их потомки биологического объекта, полученные *in vivo* или культивированные *in vitro*.

[36] Термины «терапевтическое средство», «терапевтически способное средство» или «лечебное средство» используются взаимозаменяемо и относятся к молекуле или соединению, которые оказывают определенное благоприятное воздействие при введении субъекту. Благоприятный эффект включает возможность диагностических определений; облегчение заболевания, симптома, расстройства или патологического состояния; уменьшение или предотвращение начала заболевания, симптома, расстройства или состояния; и в целом противодействие заболеванию, симптому, расстройству или патологическому состоянию.

[37] Используемые в данном документе термины «лечение» или «лечить» или «облегчать» или «улучшать» используются взаимозаменяемо. Эти термины относятся к подходу для получения полезных или желаемых результатов, в том числе без ограничения терапевтической пользы и/или профилактической пользы. Под терапевтической пользой подразумевают любое терапевтически значимое улучшение или влияние на одно или более заболеваний, состояний или симптомов в ходе лечения. Для профилактической пользы композиции можно вводить субъекту с риском развития конкретного заболевания, состояния или симптома, или субъекту, сообщающему об одном или более физиологических симптомах заболевания, даже если заболевание, состояние или симптом возможно еще не проявилось. Как правило, профилактическая польза включает снижение частоты возникновения и/или ухудшения одного или более заболеваний, состояний или симптомов при лечении (например, между лечеными и нелечеными популяциями или между лечеными и нелечеными состояниями субъекта).

[38] Термин «эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству средства, достаточного для достижения полезных или требуемых результатов. Терапевтически эффективное количество может варьироваться в зависимости от одного или более факторов: субъекта и состояния заболевания, подлежащего лечению, веса и возраста субъекта, тяжести состояния заболевания, способа введения и т. п., что может быть легко определено специалистом в данной области техники. Эффективное количество активного средства может быть введено в одной дозе или в нескольких дозах. Компонент может быть описан в данном документе как содержащий по меньшей мере эффективное количество или по меньшей мере количество, эффективное в соответствии с конкретной целью или задачей, например, любой из описанных в данном документе. Термин «эффективное количество» также относится к дозе, которая позволит получить изображение для обнаружения соответствующим способом визуализации. Конкретная доза может зависеть от одного или более условий: конкретного выбранного

средства, соблюдаемого режима дозирования, введения в комбинации с другими соединениями, времени введения, ткани, подлежащей визуализации, и физической системы доставки, в которой оно переносится.

[39] Антиген представляет собой фрагмент или молекулу, содержащую эпитоп и, как таковой, специфически связывающийся с антителом.

[40] «Антигенсвязывающая единица» может быть целым или фрагментом (или фрагментами) полноразмерного антитела, его структурным вариантом, его функциональным вариантом или их комбинацией. Полноразмерное антитело может быть, например, моноклональным, рекомбинантным, химерным, деиммунизированным, гуманизированным или человеческим антителом. Примеры фрагмента полноразмерного антитела могут включать без ограничения переменную тяжелую (VH), переменную легкую (VL), тяжелую цепь, встречающуюся у верблюдовых, таких как верблюды, ламы и альпаки (V<sub>HH</sub> или V<sub>HH</sub>), тяжелую цепь, встречающуюся у акул (домен V-NAR), однодоменное антитело (sdAb, т. е. «нанотело»), которое содержит один антигенсвязывающий домен, F<sub>v</sub>, F<sub>d</sub>, Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, а также «γ IgG» (или полуантитело). Примеры модифицированных фрагментов антител могут включать без ограничения scFv, di-scFv или bi(s)-scFv, scFv-Fc, scFv-zipper, scFab, Fab2, Fab3, диатела, одноцепочечные диатела, тандемные диатела (Tandab), тандемные ди-scFv, тандемные три-scFv, миниантитела (например, (VH-VL-CH3)<sub>2</sub>, (scFv-CH3)<sub>2</sub>, ((scFv)<sub>2</sub>-CH3+CH3), ((scFv)<sub>2</sub>-CH3) или (scFv-CH3-scFv)<sub>2</sub>) и мультитела (например, тритела или тетратела).

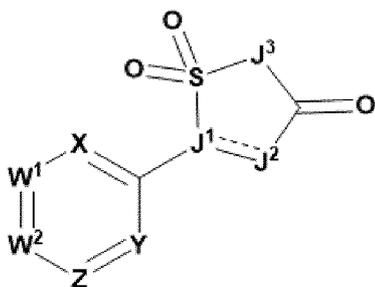
[41] Термин «антитело» и «антитела» охватывает любые антигенсвязывающие единицы, включая без ограничения: моноклональные антитела, человеческие антитела, гуманизированные антитела, верблюжьи антитела, химерные антитела и любые другие эпитоп-связывающие фрагменты.

[42] Термин «*in vivo*» относится к событию, происходящему в организме субъекта.

[43] Термин «*ex vivo*» относится к событию, которое сначала происходит вне организма субъекта для последующего применения *in vivo* в организме субъекта. Например, получение *ex vivo* может включать подготовку клеток вне организма субъекта с целью введения подготовленных клеток в тот же или другой организм субъекта.

[44] Термин «*in vitro*» относится к событиям, происходящим вне организма субъекта. Например, анализ *in vitro* охватывает любой анализ, проведенный вне организма субъекта. Анализы *in vitro* охватывают клеточные анализы, в которых используются живые или погибшие клетки. Анализы *in vitro* также охватывают бесклеточные анализы, в которых не используются интактные клетки.

В данном документе ниже описаны соединения, включая соединения, обладающие активностью ингибитора RTPN2 (т. е. ингибиторы RTPN2). В аспекте представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I);

где:

или:  $W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$  или N; или  $W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  или N и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ ;

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{1a}$  выбран из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{2a}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

X представляет собой N или  $C(R^3)$ ;

Y представляет собой N или  $C(R^4)$ ;

Z представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$R^3$  выбран из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>),



$N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ ;

$R^9$  и  $R^{9a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ; или  $R^9$  и  $R^{9a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ;

$R^{10}$  и  $R^{10a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-R^{16}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{12})(R^{16})$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ; или  $R^{10}$  и  $R^{10a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20k}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20l}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20m}$ ;

каждый  $R^{16}$  независимо выбран из  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$  и  $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ ; где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ; или  $-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)-R^{16c}$ , где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ;

каждый  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

$R^{16c}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

каждый  $R^{20a}$ ,  $R^{20b}$ ,  $R^{20c}$ ,  $R^{20d}$ ,  $R^{20e}$ ,  $R^{20f}$ ,  $R^{20h}$ ,  $R^{20i}$ ,  $R^{20j}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$ ,  $R^{20m}$ ,  $R^{20n}$  и  $R^{20o}$  независимо выбран из оксо,  $-CN$ , галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{24}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

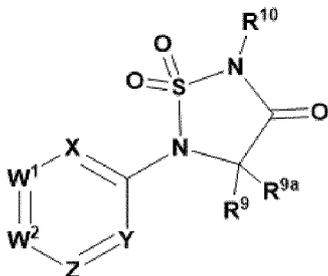
каждый  $R^{25}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ;

каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

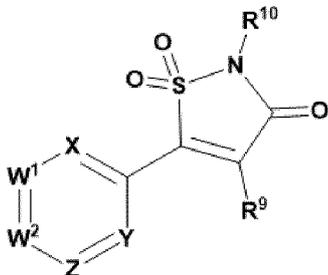
----- обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризуется структурой формулы (Ia):



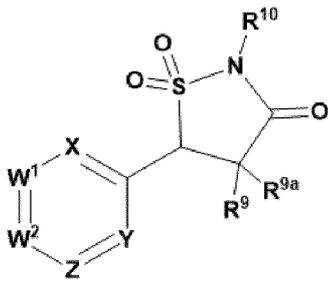
Формула (Ia).

В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризуется структурой формулы (Ib):



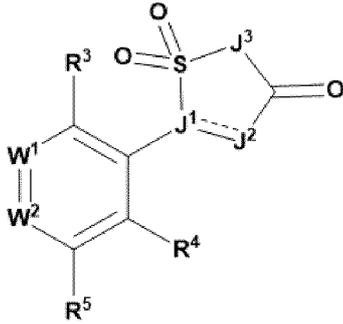
Формула (Ib).

В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризуется структурой формулы (Ic):



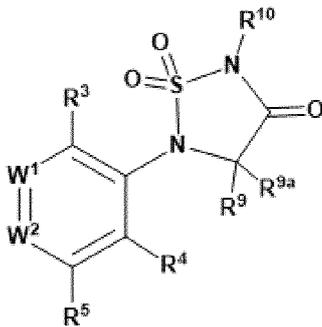
Формула (Ic).

В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризуется формулой:



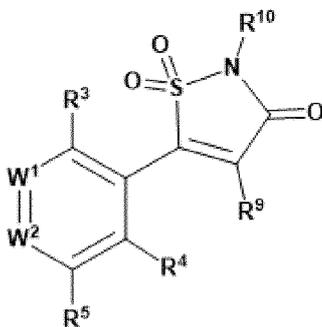
Формула (II);

В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризуется структурой формулы (IIa):



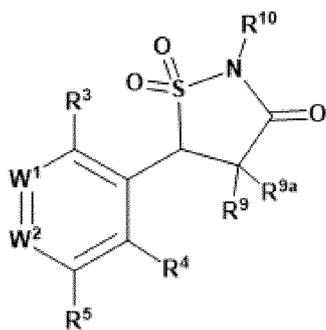
Формула (IIa).

В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризуется структурой формулы (IIb):



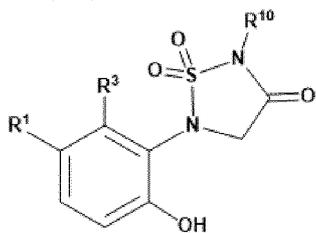
Формула (IIb).

В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризуется структурой формулы (IIc):

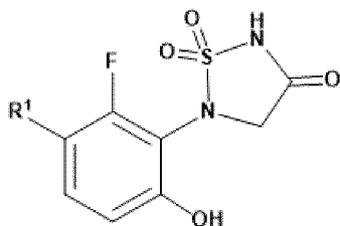


Формула (Ic).

В вариантах осуществления соединение формулы (IIa) характеризуется структурой формулы (IId):

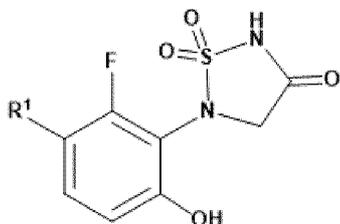


Формула (IId), например, формулой (IId-1),



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

В аспекте представлено соединение формулы (IId-1) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (IId-1),

где:

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

каждый  $R^6$  независимо выбран из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(NR<sup>14</sup>)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -

$\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{26}$ ;

каждый  $\text{R}^{6'}$  независимо выбран из  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^{14})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$  и  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{26}$ ;

каждый  $\text{R}^{12}$  независимо выбран из водорода,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила, где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ 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 и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20k}$ ;

каждый  $\text{R}^{13}$  независимо выбран из водорода,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила; или  $\text{R}^{12}$  и  $\text{R}^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20l}$ ;

каждый  $\text{R}^{14}$  независимо выбран из водорода,  $\text{C}_{1-6}$ алкила и  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $\text{R}^{15}$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{1-6}$ гетероалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила, где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{1-6}$ гетероалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20m}$ ;

каждый  $\text{R}^{20f}$ ,  $\text{R}^{20k}$ ,  $\text{R}^{20l}$  и  $\text{R}^{20m}$  независимо выбран из оксо,  $-\text{CN}$ , галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $-\text{CH}_2-\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{OR}^{21}$ ,  $-\text{SR}^{21}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$  и  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{25}$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ 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 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, необязательно замещенного одним или более  $\text{R}^{26}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{1-6}$ алкокси,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкокси,  $-\text{OR}^{21}$ ,  $-\text{SR}^{21}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{24})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{25}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{25}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{22})(\text{R}^{23})$  и  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{25}$ ;

каждый  $\text{R}^{21}$  независимо выбран из  $\text{H}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$

6алкинила, 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>22</sup> независимо выбран из H, 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;

каждый R<sup>23</sup> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила;

каждый R<sup>24</sup> независимо выбран из H и C<sub>1-6</sub>алкила;

каждый R<sup>25</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>1-6</sub>гетероалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила;

каждый R<sup>26</sup> независимо выбран из оксо, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>27</sup>; и

каждый R<sup>27</sup> независимо выбран из оксо, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20f</sup>.

В вариантах осуществления для соединения формулы (II-d1):

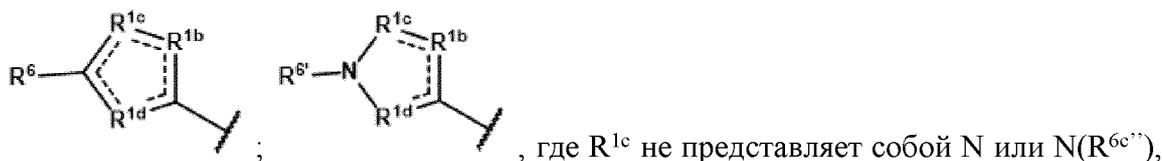
R<sup>1</sup> выбран из C<sub>5-10</sub>циклоалкила, 5-10-членного гетероциклоалкила, C<sub>6</sub>арила и 5-10-членного гетероарила, где C<sub>5-10</sub>циклоалкил, 5-10-членный гетероциклоалкил, C<sub>6</sub>арил и 5-10-членный гетероарил замещены одним или более R<sup>6</sup>, где кольцевые гетероатомы 5-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S; и

каждый R<sup>6</sup> независимо выбран из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, -OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(NR<sup>14</sup>)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил и C<sub>6-10</sub>арил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>.

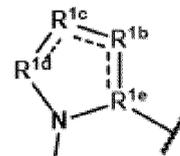
В вариантах осуществления для соединения формулы (II-d1) R<sup>1</sup> выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пирролинила, пиридинила, тетрагидропиридинила, пиперидинила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более R<sup>6</sup>. В вариантах осуществления R<sup>1</sup> выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пирролинила, пиридинила, тетрагидропиридинила, пиперидинила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или

более заместителями, независимо выбранными из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, -OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(NR<sup>14</sup>)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)-, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил и C<sub>6-10</sub>арил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из водорода, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила; или R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R<sup>201</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой -C(NR<sup>14</sup>)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), такой как -C(NH)NH<sub>2</sub> или -C(NH)NHCN.

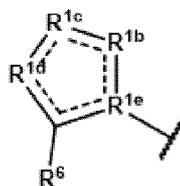
В вариантах осуществления для соединения формулы (II-d1) R<sup>1</sup> выбран из:



где R<sup>1b</sup> представляет собой C(R<sup>6b</sup>) и R<sup>1d</sup> представляет собой C(R<sup>6d</sup>);



представляет собой замещенный пирролил; и



R<sup>1b</sup> представляет собой N, N(R<sup>6b''</sup>), C(R<sup>6b</sup>) или C(R<sup>6b</sup>)(R<sup>6b'</sup>);

R<sup>1c</sup> представляет собой N, N(R<sup>6c''</sup>), C(R<sup>6c</sup>) или C(R<sup>6c</sup>)(R<sup>6c'</sup>);

R<sup>1d</sup> представляет собой N, N(R<sup>6d''</sup>), C(R<sup>6d</sup>) или C(R<sup>6d</sup>)(R<sup>6d'</sup>);

R<sup>1e</sup> представляет собой N, C или C(R<sup>6e</sup>);

R<sup>6b</sup>, R<sup>6b'</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6c'</sup>, R<sup>6d</sup>, R<sup>6d'</sup> и R<sup>6e</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарил-OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)-, S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

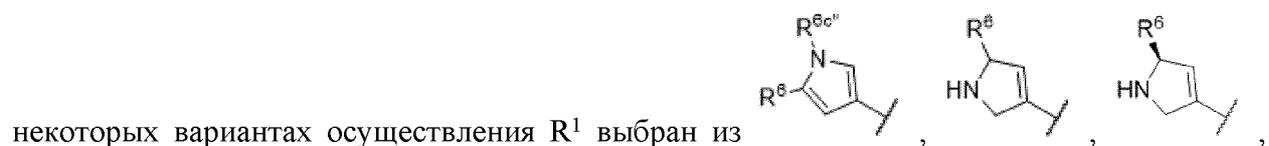
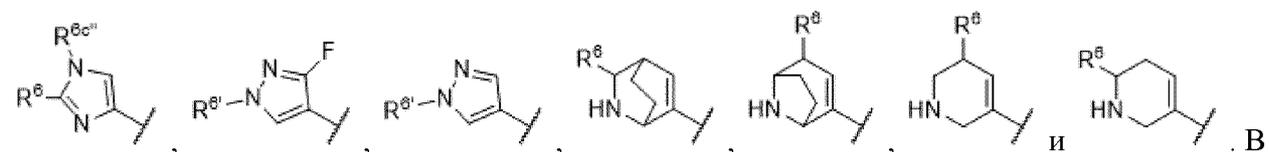
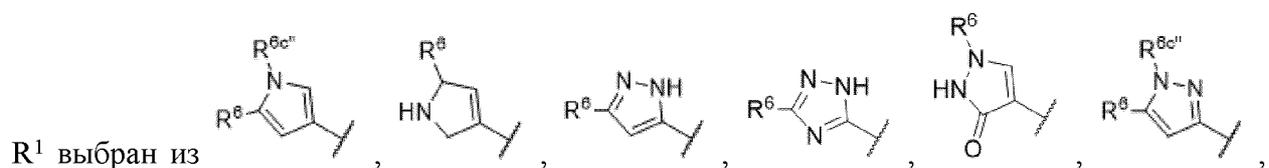
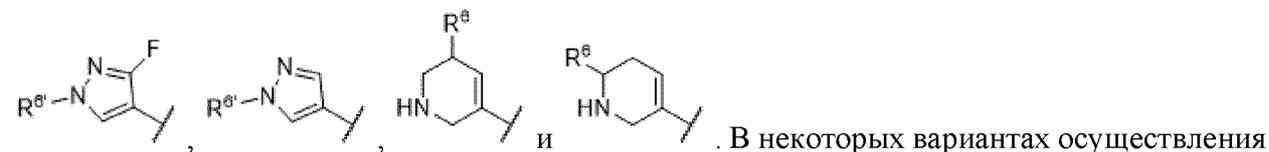
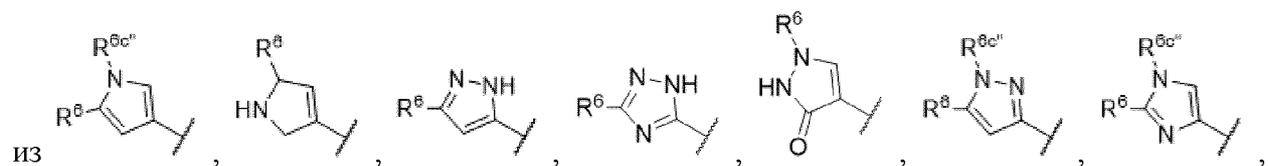
R<sup>6b''</sup>, R<sup>6c''</sup> и R<sup>6d''</sup> независимо выбраны из водорода, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарил-OR<sup>12</sup>, -

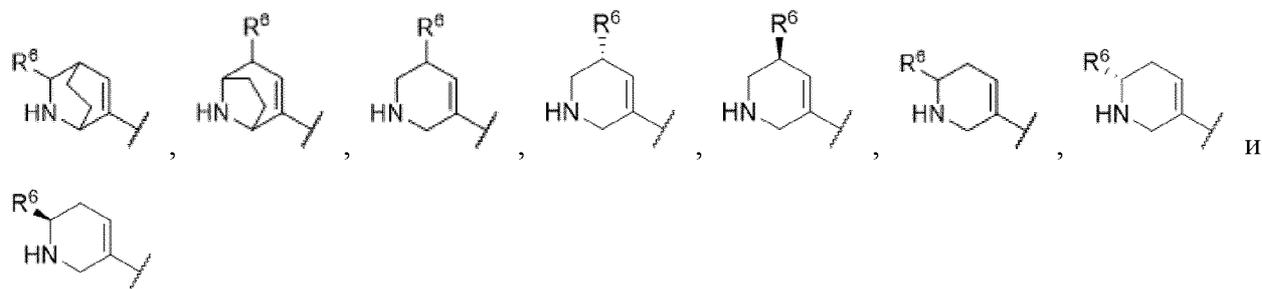
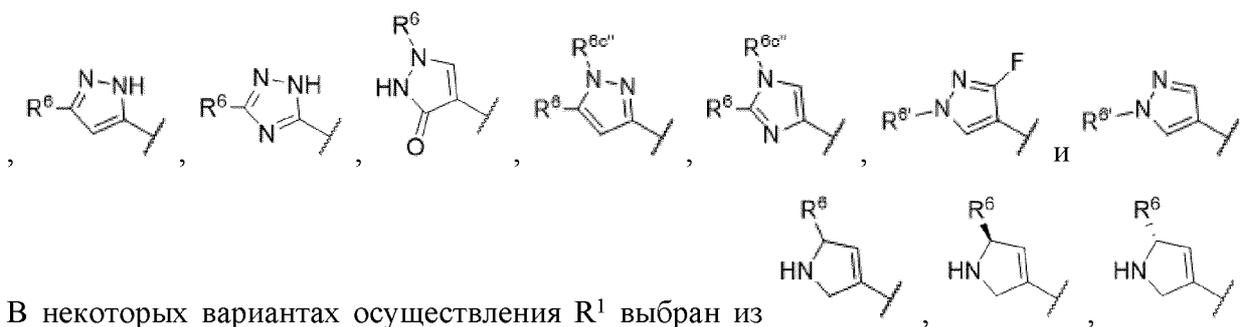
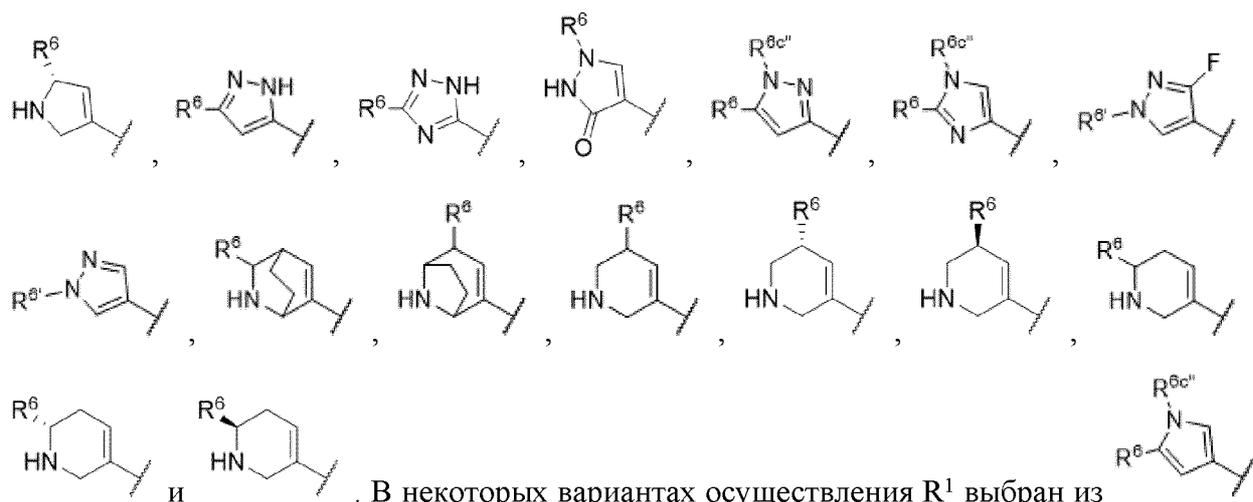
$C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

каждый  $R^6$  независимо выбран из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ; и

каждый  $R^{6'}$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (II-d1)  $R^1$  выбран

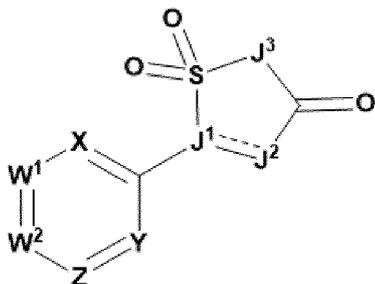




В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (II-d1) каждый  $R^{20f}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$  и  $R^{20m}$  независимо выбран из оксо, -CN, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ .

В аспекте представлено соединение формулы (III) или его фармацевтически

приемлемая соль или сольват:



Формула (III);

где:

или:

$W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$  или  $N$ ; или

$W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  или  $N$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ ;

$R^1$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ ;

$R^{1a}$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7$ ;

$R^{2a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,





$C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20k}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20l}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20m}$ ;

каждый  $R^{16}$  независимо выбран из  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$  и  $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ ; где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ;

каждый  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

каждый  $R^{20a}$ ,  $R^{20b}$ ,  $R^{20c}$ ,  $R^{20d}$ ,  $R^{20e}$ ,  $R^{20f}$ ,  $R^{20h}$ ,  $R^{20i}$ ,  $R^{20j}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$ ,  $R^{20m}$ ,  $R^{20n}$  и  $R^{20o}$  независимо выбран из оксо,  $-CN$ , галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{24}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{25}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ;

каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

----- обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

В некоторых вариантах осуществления  $X$  представляет собой  $C(R^3)$ . В вариантах осуществления  $Y$  представляет собой  $C(R^4)$ . В дополнительных вариантах осуществления  $Z$  представляет собой  $C(R^5)$ . В некоторых вариантах осуществления  $X$  представляет собой  $N$ . В дополнительных вариантах осуществления  $Y$  представляет собой  $N$ . В вариантах осуществления  $Z$  представляет собой  $N$ . В некоторых вариантах осуществления  $W^1$  представляет собой  $C(R^1)$ . В дополнительных вариантах осуществления  $W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$ . В некоторых вариантах осуществления  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$ . В вариантах осуществления  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ . В дополнительных вариантах осуществления  $W^1$  представляет собой  $N$ . В некоторых вариантах осуществления  $W^2$  представляет собой  $N$ . В вариантах осуществления  $J^2$  представляет собой  $CH_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $J^2$  представляет собой  $C(H)$ . В дополнительных вариантах осуществления  $J^3$  представляет собой  $N(H)$ . В вариантах осуществления  $J^3$  представляет собой  $C(R^{10})(R^{10a})$ . В некоторых вариантах осуществления  $J^3$  представляет собой  $CH(R^{10})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой водород.

В вариантах осуществления  $R^4$  выбран из галогена,  $-OR^{12}$  и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $R^{20d}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OH$ .

В вариантах осуществления  $R^5$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и -

$\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил и  $\text{C}_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20e}$ . В вариантах осуществления  $\text{R}^5$  выбран из водорода, галогена и  $\text{C}_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20e}$ . В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^5$  представляет собой -F.

В дополнительных вариантах осуществления  $\text{R}^3$  выбран из галогена и  $\text{C}_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20c}$ . В вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой галоген. В вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^3$  представляет собой Cl.

В вариантах осуществления

$\text{R}^1$  выбран из  $\text{C}_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $\text{C}_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $\text{C}_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^{6'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S; и

$\text{R}^2$  выбран из  $\text{C}_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила,  $\text{C}_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $\text{C}_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, 6-12-членный насыщенный гетероциклоалкил,  $\text{C}_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^{7'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S.

В вариантах осуществления

$\text{R}^1$  выбран из  $\text{C}_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $\text{C}_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $\text{C}_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^{6'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S; и

$\text{R}^2$  выбран из  $\text{C}_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила,  $\text{C}_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $\text{C}_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, 6-12-членный насыщенный гетероциклоалкил,  $\text{C}_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^{7'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S.

В вариантах осуществления

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S; и

$R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, 6-12-членный насыщенный гетероциклоалкил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S.

В вариантах осуществления  $R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S.

В вариантах осуществления  $R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, 6-12-членный насыщенный гетероциклоалкил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S. В вариантах осуществления  $R^2$  не представляет собой фенил. В вариантах осуществления  $R^2$  не представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ . В вариантах осуществления  $R^2$  не представляет собой фенил, замещенный метокси. В вариантах осуществления  $R^2$  не представляет собой фенил, замещенный 3-метокси.

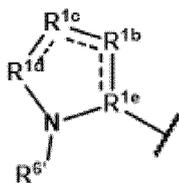
В вариантах осуществления

$R^1$  выбран из триазиолила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила и триазинила, где триазилил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил и триазинил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ ; и

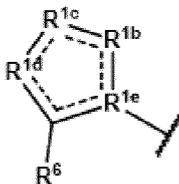
$R^2$  выбран из триазиолила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила и триазинила, где триазилил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил и







где  $R^1$  не представляет собой замещенный пиразолил;



где  $R^1$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{1d}$  и  $R^{1e}$  не представляют собой N; или

фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ ;

$R^{1b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6b''})$ ,  $C(R^{6b})$  или  $C(R^{6b})(R^{6b'})$ ;

$R^{1c}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6c''})$ ,  $C(R^{6c})$  или  $C(R^{6c})(R^{6c'})$ ;

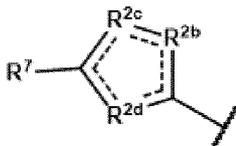
$R^{1d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6d''})$ ,  $C(R^{6d})$  или  $C(R^{6d})(R^{6d'})$ ;

$R^{1e}$  представляет собой N или  $C(R^{6e})$ ;

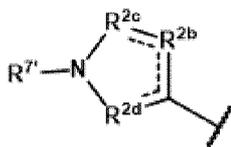
$R^{6b}$ ,  $R^{6b'}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6c'}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6d'}$  и  $R^{6e}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил-OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

$R^{6b''}$ ,  $R^{6c''}$  и  $R^{6d''}$  независимо выбраны из водорода, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил-OR<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

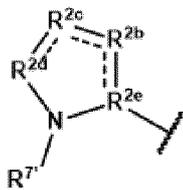
$R^2$  представляет собой



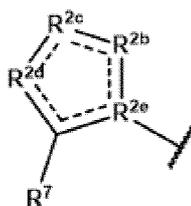
где  $R^2$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой N;



где  $R^2$  не представляет собой замещенный пиразолил или пирролил;



где  $R^2$  не представляет собой замещенный пирролил или имидазолил;



где  $R^2$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{2d}$  и  $R^{2e}$  представляют собой N или  $R^{2b}$  и  $R^{2d}$  представляют собой N или NH; или

фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7i}$ ;

$R^{2b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7b'}$ ),  $C(R^{7b})$  или  $C(R^{7b})(R^{7b'})$ ;

$R^{2c}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7c'}$ ),  $C(R^{7c})$  или  $C(R^{7c})(R^{7c'})$ ;

$R^{2d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7d'}$ ),  $C(R^{7d})$  или  $C(R^{7d})(R^{7d'})$ ;

$R^{2e}$  представляет собой N или  $C(R^{7e})$ ;

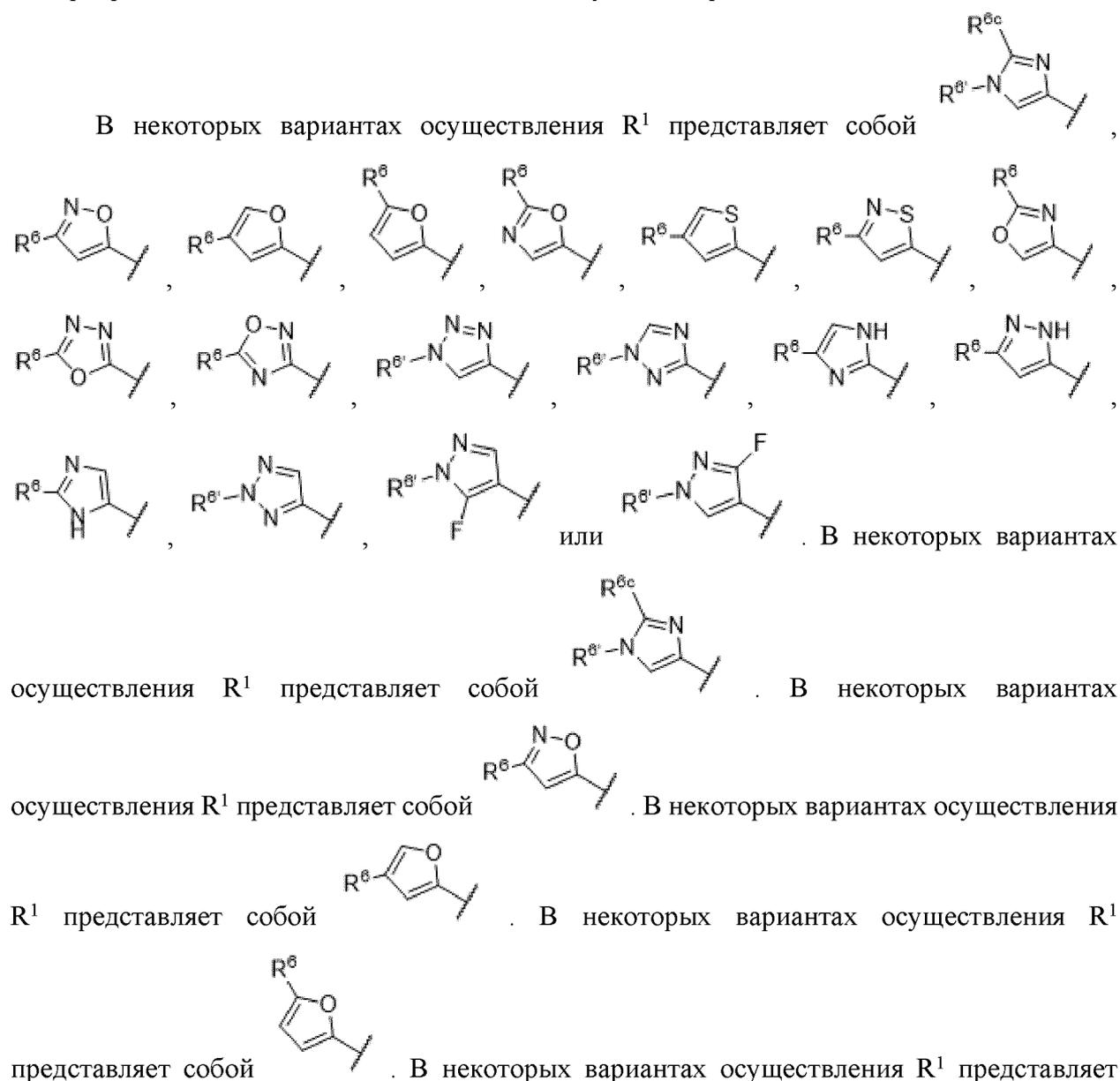
$R^{7b}$ ,  $R^{7b'}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7c'}$ ,  $R^{7d}$ ,  $R^{7d'}$  и  $R^{7e}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил-OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

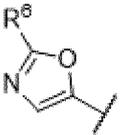
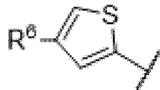
$R^{7b'}$ ,  $R^{7c'}$  и  $R^{7d'}$  независимо выбраны из водорода, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил-OR<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ; и

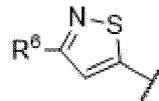
каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбраны из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -

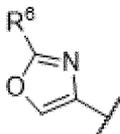
$N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

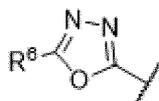
каждый  $R^{6'}$  и  $R^{7'}$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

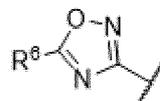


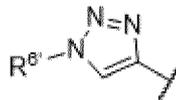
с собой  . В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой 

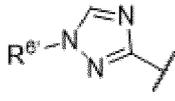
. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой  . В некоторых

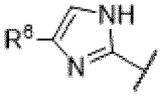
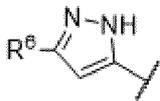
вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой  . В некоторых вариантах

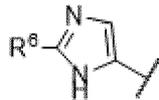
осуществления R<sup>1</sup> представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления

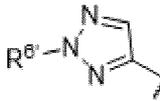
R<sup>1</sup> представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup>

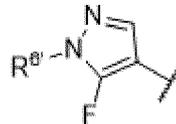
представляет собой  . В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет

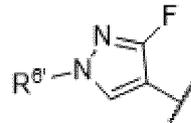
с собой  . В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой

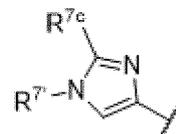
 . В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой 

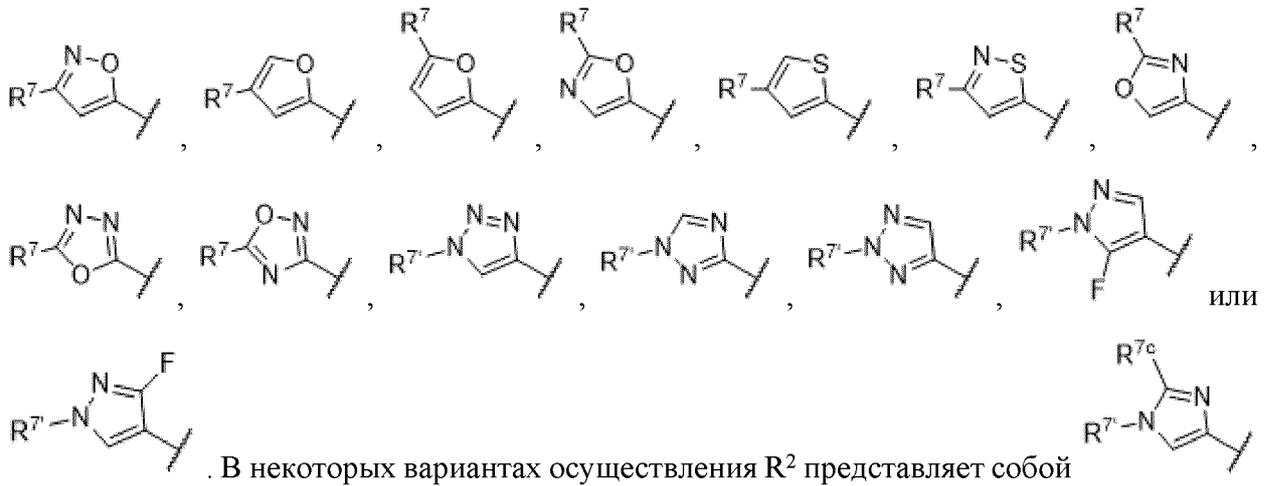
В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой  . В некоторых

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

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

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

В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> представляет собой  ,



. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

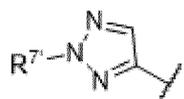
. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

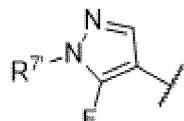
. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

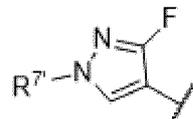
. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

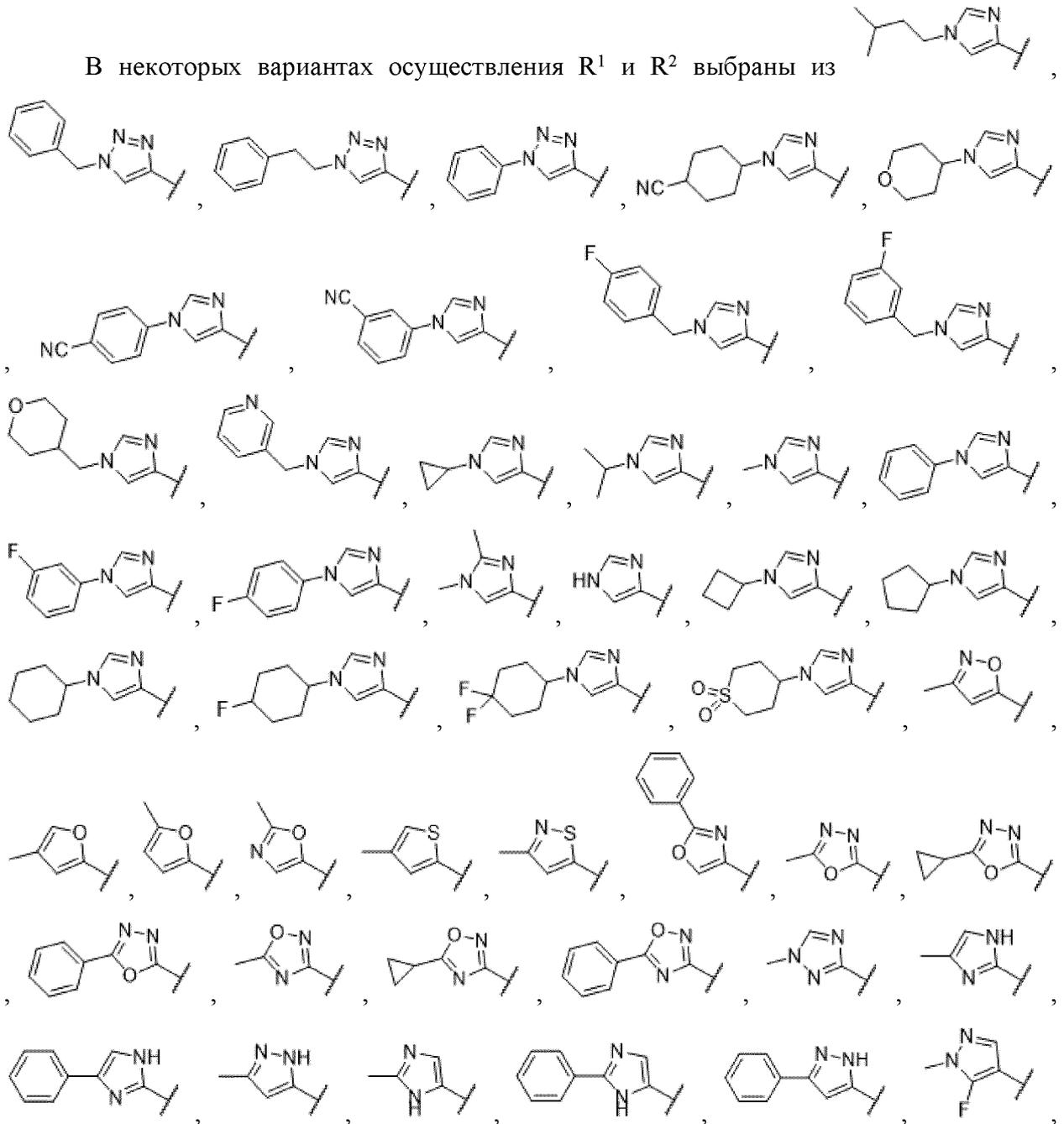
. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

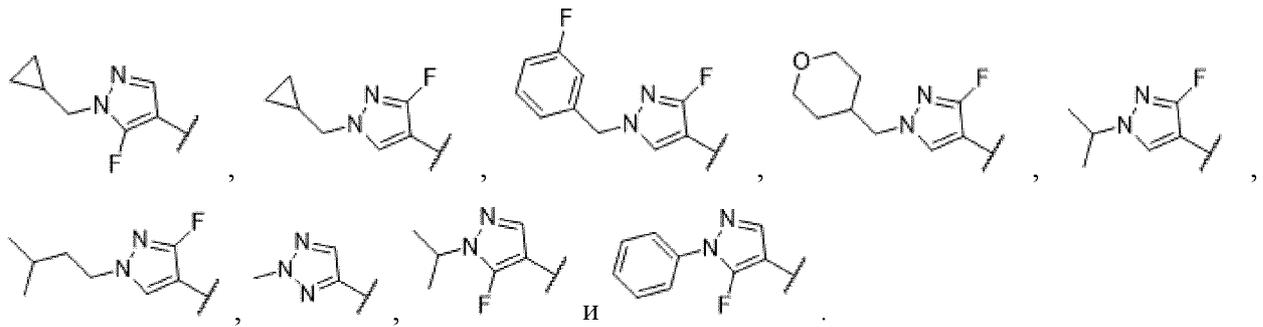
осуществления  $R^2$  представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления  $R^2$  представляет собой  . В некоторых вариантах

осуществления  $R^2$  представляет собой  .

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  и  $R^2$  выбраны из





В некоторых вариантах осуществления,

$R^1$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ ;

$R^2$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ .

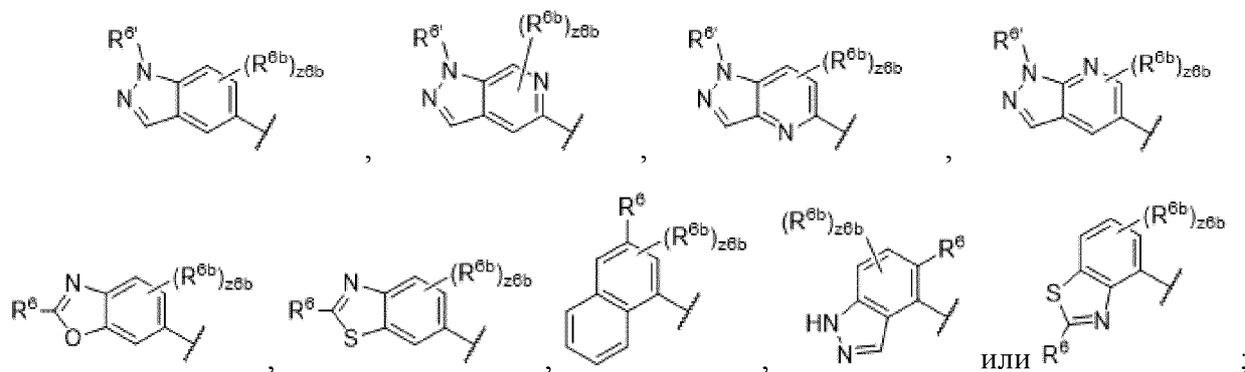
В некоторых вариантах осуществления,

$R^1$  выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазолил, 7-азаиндазолил, 6-азаиндазолил, 5-азаиндазолил, 4-азаиндазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, нафтил, инденил, индолинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, 4-азаиндолил, 5-азаиндолил, 6-азаиндолил, 7-азаиндолил, пуринил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензо[б]тиофенил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ ; и

$R^2$  выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила,

хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазол, 7-азаиндазол, 6-азаиндазол, 5-азаиндазол, 4-азаиндазол, бензоксазол, бензтиазол, нафтил, инден, индолин, индол, изоиндол, индолизин, бензимидазол, 4-азаиндол, 5-азаиндол, 6-азаиндол, 7-азаиндол, пурин, бензофуран, изобензофуран, бензо[с]тиофен, бензо[б]тиофен, бензоизоксазол, бензоизотиазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназолин, циннолин, нафтиридин, пиридо[3,2-d]пиримидин, пиридо[4,3-d]пиримидин, пиридо[3,4-d]пиразин, пиридо[2,3-d]пиразин и птеридин замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ .

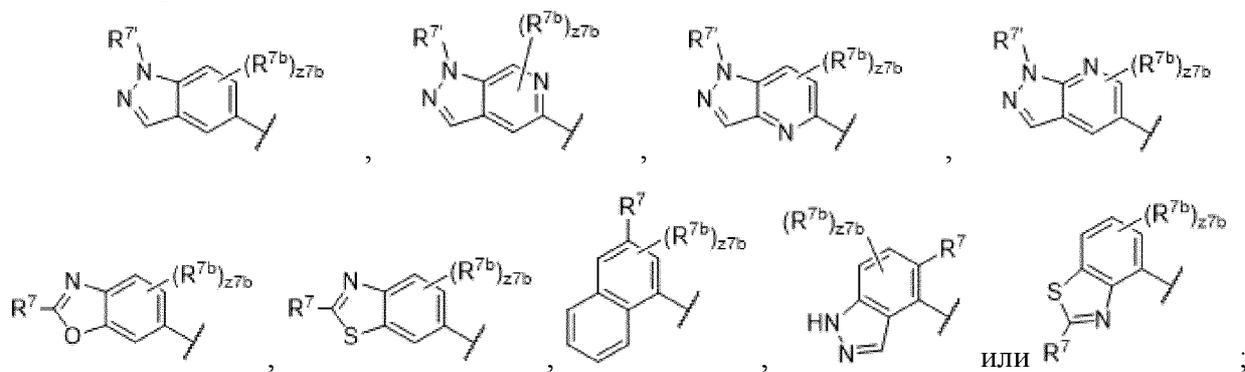
В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой



$R^{6b}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$z_{6b}$  представляет собой целое число от 0 до 4;

$R^2$  представляет собой

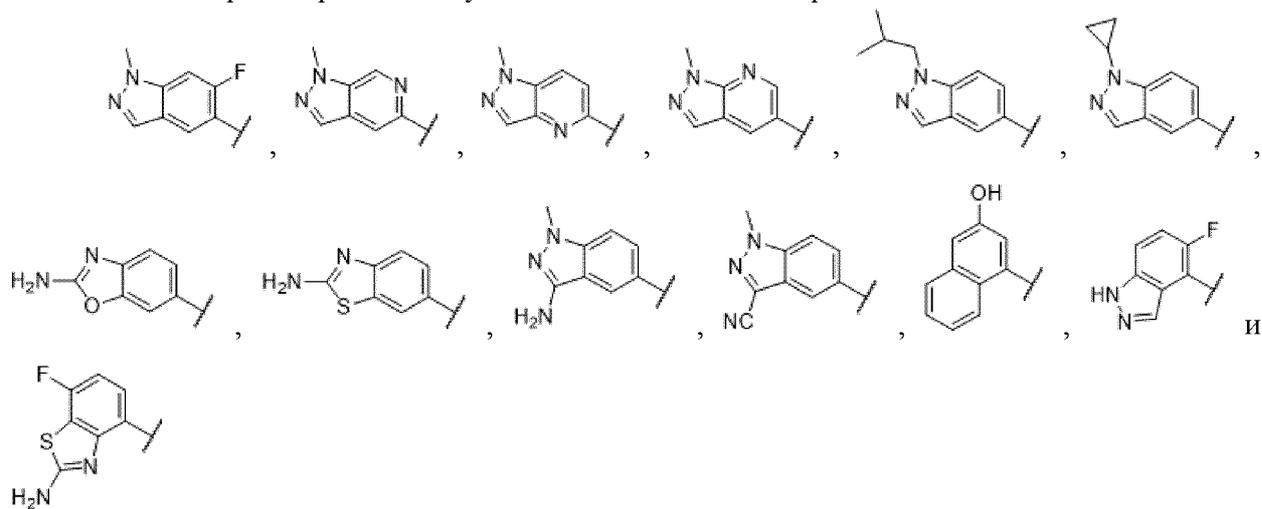


$R^{7b}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $\text{S}(=\text{O})(=\text{NH})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$  и  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20b}$ ; и

$z7b$  представляет собой целое число от 0 до 4.

В некоторых вариантах осуществления  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  выбраны из:



В некоторых вариантах осуществления,

$\text{R}^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^6$  и  $\text{R}^{6'}$ ; и

$\text{R}^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^7$  и  $\text{R}^{7'}$ .

В некоторых вариантах осуществления,

$\text{R}^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^6$ ; и

$\text{R}^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $\text{R}^7$ .

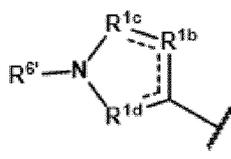
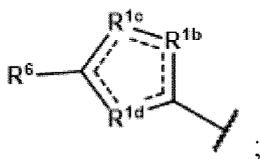
В некоторых вариантах осуществления,

$\text{R}^1$  выбран из  $\text{C}_{5-10}$ циклоалкила, 5-10-членного гетероциклоалкила,  $\text{C}_6$ арила и 5-10-членного гетероарила, где  $\text{C}_{5-10}$ циклоалкил, 5-10-членный гетероциклоалкил,  $\text{C}_6$ арил и 5-10-членный гетероарил замещены одним или более  $\text{R}^6$ , где кольцевые гетероатомы 5-10-членного гетероциклоалкила и 5-10-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S; и

каждый  $\text{R}^6$  независимо выбран из галогена,  $-\text{CN}$ ,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^{14})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$  и  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ -, где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил и  $\text{C}_{6-10}$ арил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{26}$ .

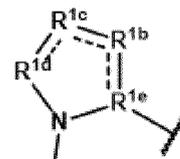
В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пирролинила, пиридинила, тетрагидропиридинила, пиперидинила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более  $R^6$ . В вариантах осуществления  $R^1$  выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пирролинила, пиридинила, тетрагидропиридинила, пиперидинила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил и  $C_{6-10}$ арил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из:

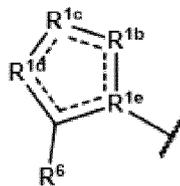


, где  $R^{1c}$  не представляет собой N или  $N(R^{6c''})$ ,

где  $R^{1b}$  представляет собой  $C(R^{6b})$  и  $R^{1d}$  представляет собой  $C(R^{6d})$ ;



, где  $R^1$  не



представляет собой замещенный пирролил; и , где  $R^1$  не представляет собой замещенный имидазол, где  $R^{1d}$  и  $R^{1e}$  представляют собой N;

$R^{1b}$  представляет собой N,  $N(R^{6b''})$ ,  $C(R^{6b})$  или  $C(R^{6b})(R^{6b'})$ ;

$R^{1c}$  представляет собой N,  $N(R^{6c''})$ ,  $C(R^{6c})$  или  $C(R^{6c})(R^{6c'})$ ;

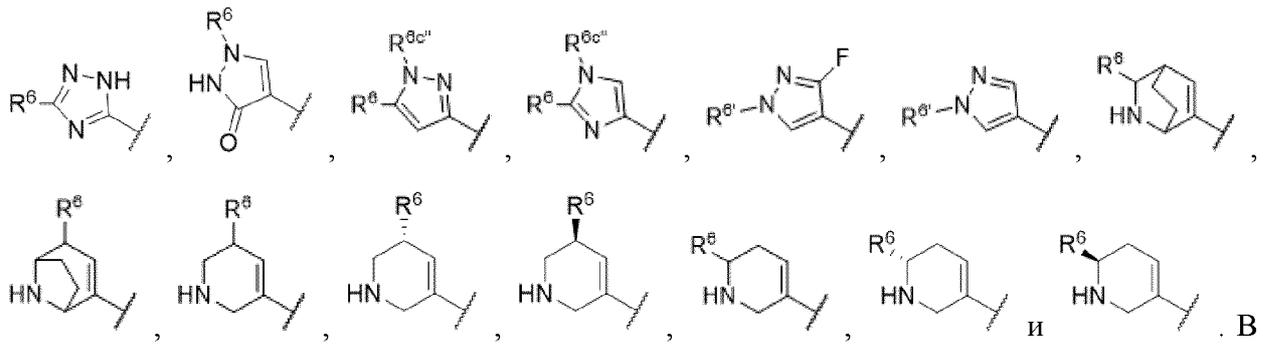
$R^{1d}$  представляет собой N,  $N(R^{6d''})$ ,  $C(R^{6d})$  или  $C(R^{6d})(R^{6d'})$ ;

$R^{1e}$  представляет собой N, C или  $C(R^{6e})$ ;

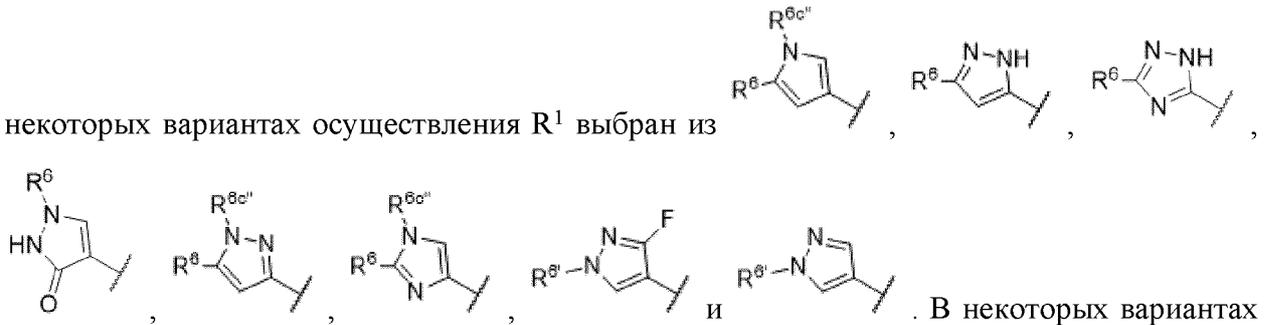
$R^{6b}$ ,  $R^{6b'}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6c'}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6d'}$  и  $R^{6e}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^{6b''}$ ,  $R^{6c''}$  и  $R^{6d''}$  независимо выбраны из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$

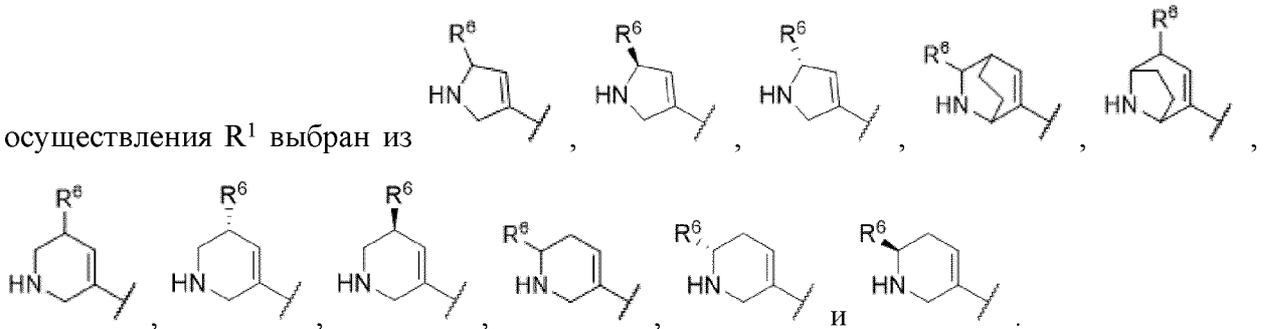




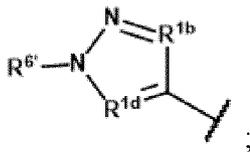
некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из



осуществления  $R^1$  выбран из



В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним  $R^{6'}$ ; и  $R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой



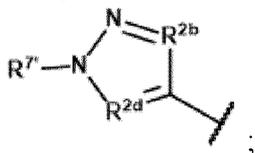
$R^{1b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6b'})$ ,  $C(R^{6b})$  или  $C(R^{6b})(R^{6b'})$ ;

$R^{1d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6d'})$ ,  $C(R^{6d})$  или  $C(R^{6d})(R^{6d'})$ ;

$R^{6b}$ ,  $R^{6b'}$ ,  $R^{6d}$  и  $R^{6d'}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил-OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)-, S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^{6b''}$  и  $R^{6d''}$  независимо выбраны из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  представляет собой



$R^{2b}$  представляет собой  $O$ ,  $S$ ,  $N$ ,  $N(R^{7b''})$ ,  $C(R^{7b})$  или  $C(R^{7b})(R^{7b'})$ ;

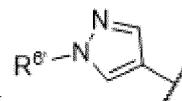
$R^{2d}$  представляет собой  $O$ ,  $S$ ,  $N$ ,  $N(R^{7d''})$ ,  $C(R^{7d})$  или  $C(R^{7d})(R^{7d'})$ ;

$R^{7b}$ ,  $R^{7b'}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7d'}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

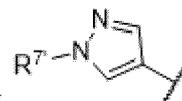
$R^{7b''}$  и  $R^{7d''}$  независимо выбраны из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ; и

$R^6$  и  $R^7$  независимо выбраны из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой



В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-

членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$  и  $-C(O)OR^{12}$ .

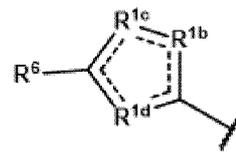
В некоторых вариантах осуществления  $R^{1a}$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{1a}$  выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{1a}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{1a}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила и  $C_{2-6}$ алкинила.

В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или

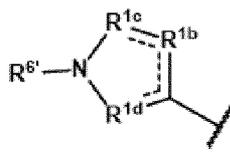




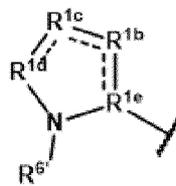
12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила, где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S.



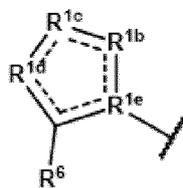
В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой . В вариантах



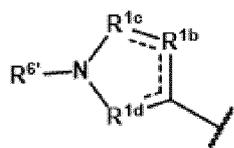
осуществления  $R^1$  представляет собой , где  $R^{1c}$  не представляет собой N или  $N(R^{6c'})$ , если  $R^{1b}$  представляет собой  $C(R^{6b})$  и  $R^{1d}$  представляет собой  $C(R^{6d})$ . В



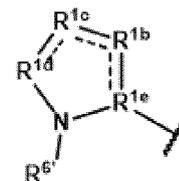
вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой , где  $R^1$  не представляет собой замещенный пирролил. В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой



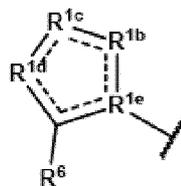
, где  $R^1$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{1d}$  и  $R^{1e}$  представляют собой N. В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой



. В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой



. В



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

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> выбран из бициклического C<sub>4-12</sub>циклоалкила, бициклического C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкила, бициклического C<sub>7-12</sub>арила и бициклического C<sub>1-12</sub>гетероарила, где бициклический C<sub>4-12</sub>циклоалкил, бициклический C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкил, бициклический C<sub>7-12</sub>арил и бициклический C<sub>1-12</sub>гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> выбран из бициклического C<sub>4-12</sub>циклоалкила, бициклического C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкила, бициклического C<sub>7-12</sub>арила и бициклического C<sub>1-12</sub>гетероарила, где бициклический C<sub>4-12</sub>циклоалкил, бициклический C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкил, бициклический C<sub>7-12</sub>арил и бициклический C<sub>1-12</sub>гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> выбран из бициклического C<sub>4-12</sub>циклоалкила, бициклического C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкила, бициклического C<sub>7-12</sub>арила и бициклического C<sub>1-12</sub>гетероарила, где бициклический C<sub>4-12</sub>циклоалкил, бициклический C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкил, бициклический C<sub>7-12</sub>арил и бициклический C<sub>1-12</sub>гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>. R<sup>1</sup> выбран из бициклического C<sub>4-12</sub>циклоалкила, бициклического C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкила, бициклического C<sub>7-12</sub>арила и бициклического C<sub>1-12</sub>гетероарила, где бициклический C<sub>4-12</sub>циклоалкил, бициклический C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкил, бициклический C<sub>7-12</sub>арил и бициклический C<sub>1-12</sub>гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> выбран из бициклического C<sub>4-12</sub>циклоалкила, бициклического C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкила, бициклического C<sub>7-12</sub>арила и бициклического C<sub>1-12</sub>гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой пиразолил, замещенный одним R<sup>6'</sup>.

В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> выбран из C<sub>5-12</sub>циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила, C<sub>6-12</sub>арила и 5-12-членного гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>5-12</sub>циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-12</sub>арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены



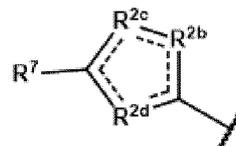
9гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</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>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</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>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из галогена, -CN, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>.

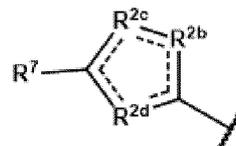
В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</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>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила и C<sub>1-9</sub>гетероарила. В некоторых вариантах осуществления каждый R<sup>7</sup> независимо представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>.

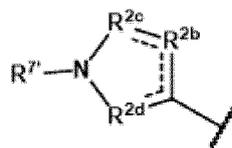
В некоторых вариантах осуществления R<sup>2</sup> выбран из C<sub>5-12</sub>циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила, C<sub>7-12</sub>арила и 5-12-членного гетероарила, где C<sub>5-12</sub>циклоалкил, 5-12-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, 6-12-членный насыщенный гетероциклоалкил, C<sub>7-12</sub>арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup> и R<sup>7'</sup>, где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S. В

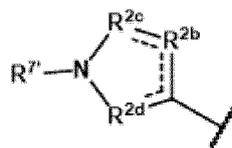


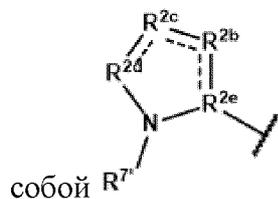
гетероциклоалкил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила, где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S.

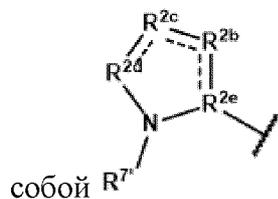


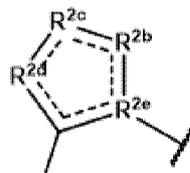
В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой , где  $R^2$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой N. В

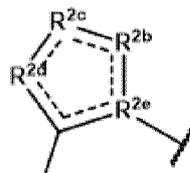


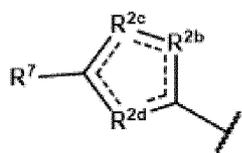
вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой , где  $R^2$  не представляет собой замещенный пиразолил или пирролил. В вариантах осуществления  $R^2$  представляет



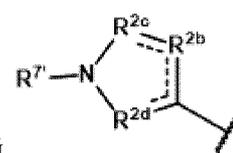
собой , где  $R^2$  не представляет собой замещенный пирролил или имидазолил.



В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой , где  $R^2$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{2d}$  и  $R^{2e}$  представляют собой N или  $R^{2b}$  и  $R^{2d}$  представляют собой N или NH. В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ . В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ . В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ . В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

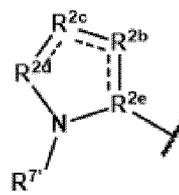


. В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой



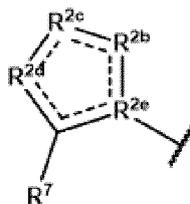
. В

вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой



. В вариантах

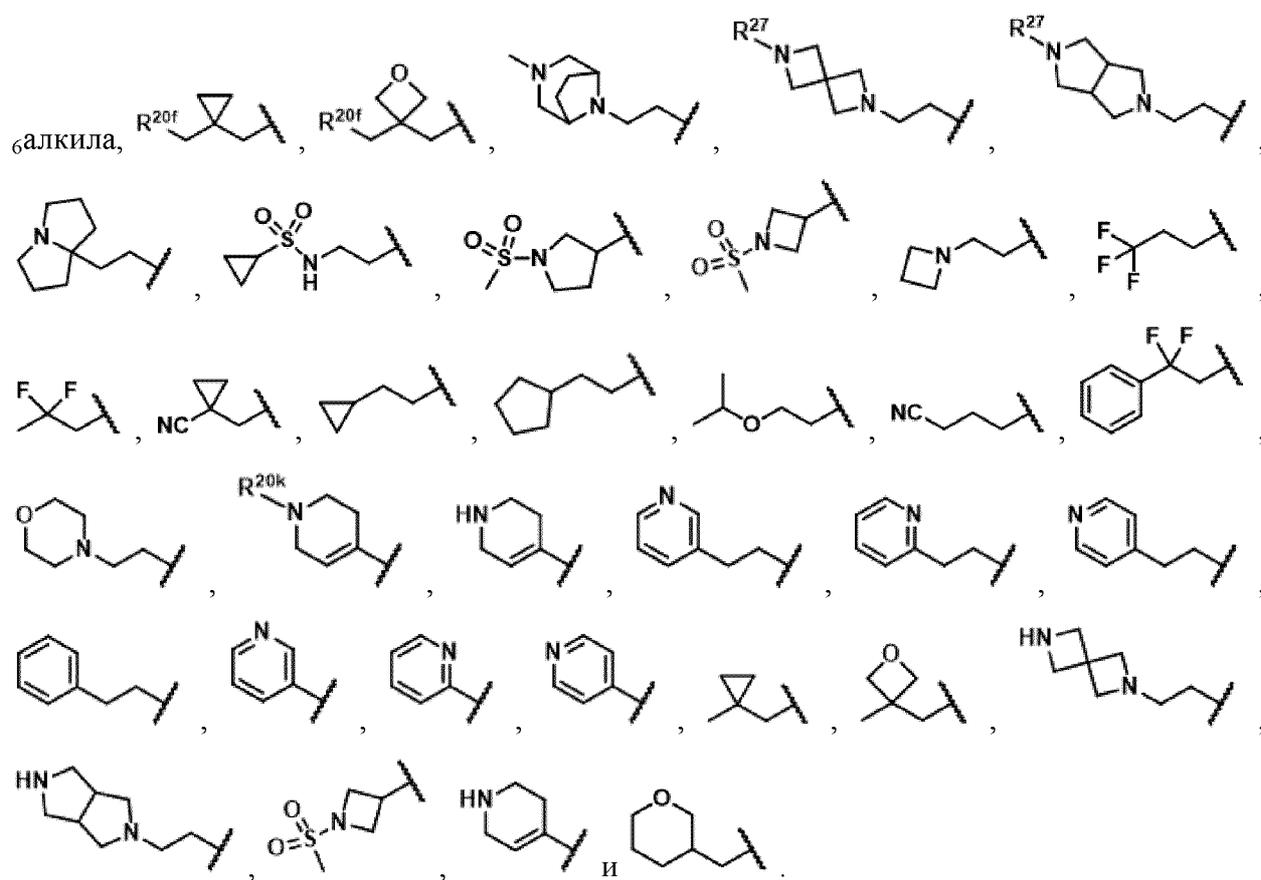
осуществления  $R^2$  представляет собой



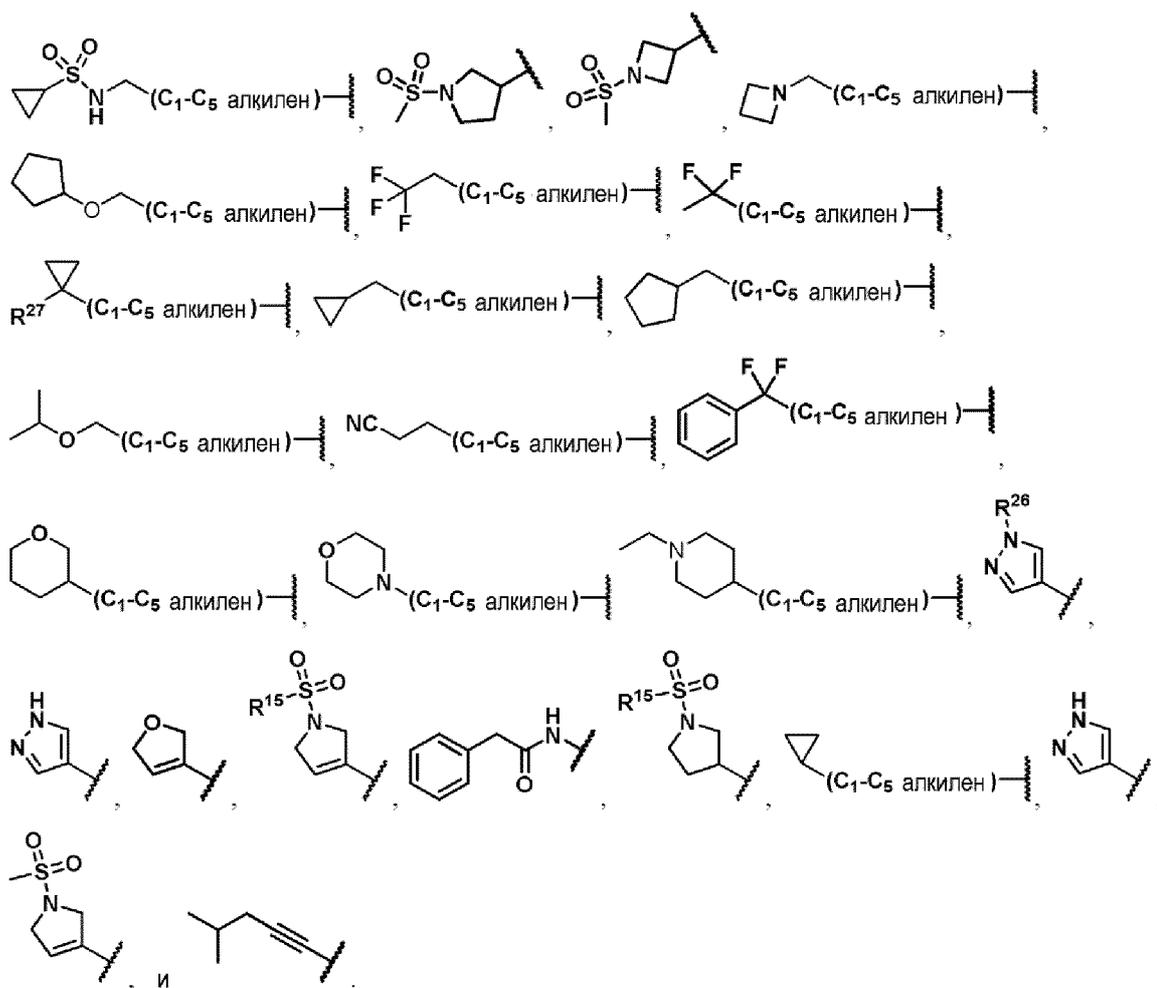
В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^{7'}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила.

В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^{7'}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним  $R^{7'}$ .

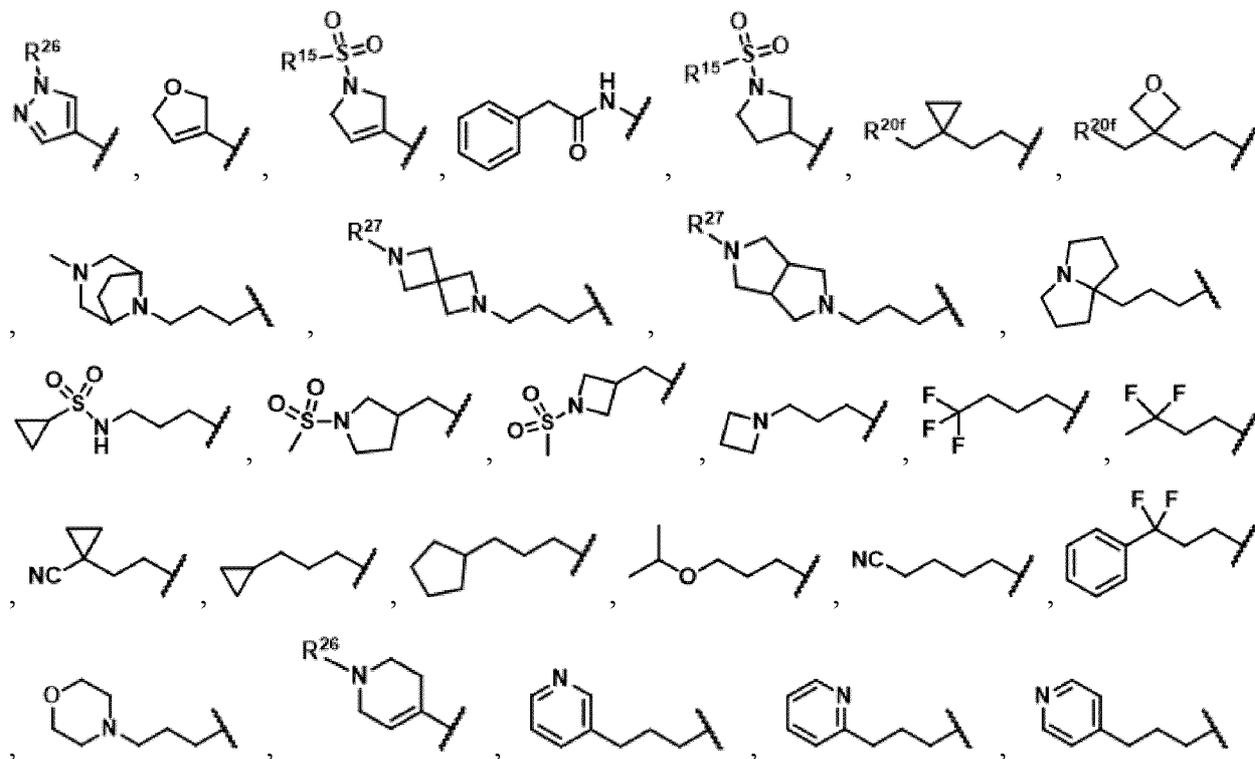
В некоторых вариантах осуществления  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^7$  и  $R^{7'}$  независимо выбраны из  $C_{1-}$

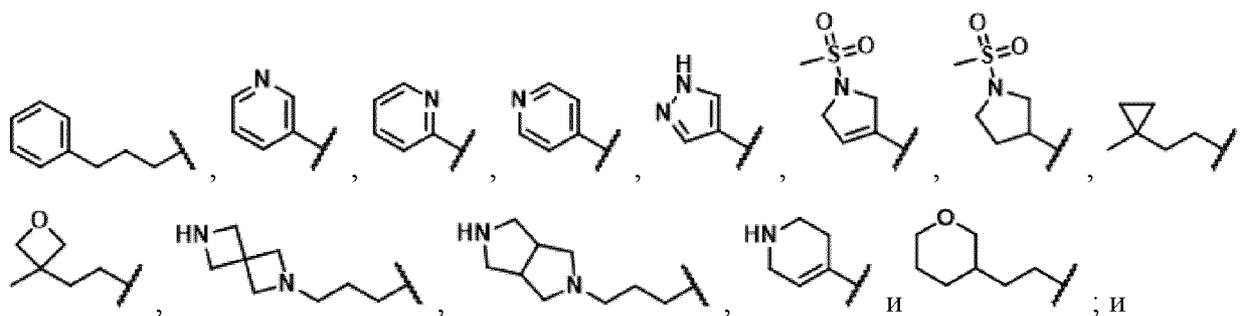


В некоторых вариантах осуществления  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^7$  и  $R^{7'}$  независимо выбраны из



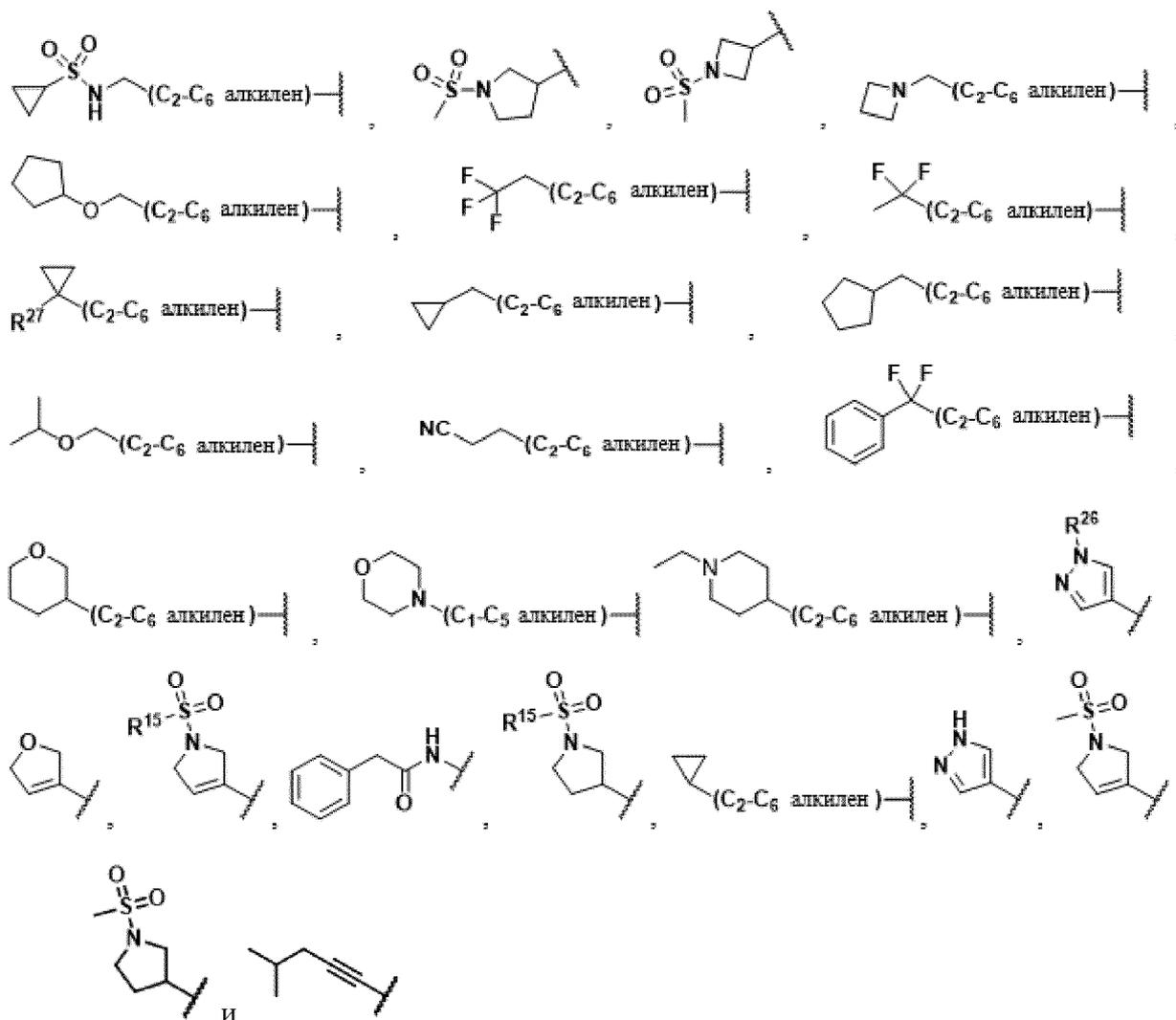
В некоторых вариантах осуществления  $R^6$ ,  $R^{6'}$ ,  $R^7$  и  $R^{7'}$  независимо выбраны из



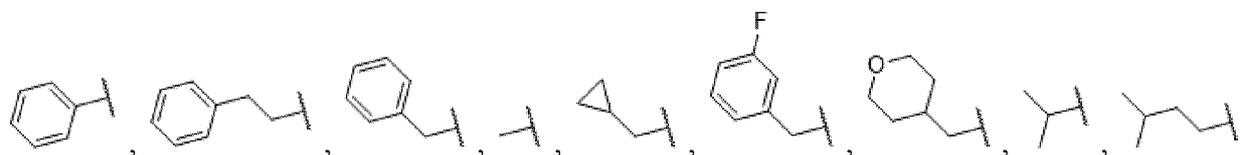


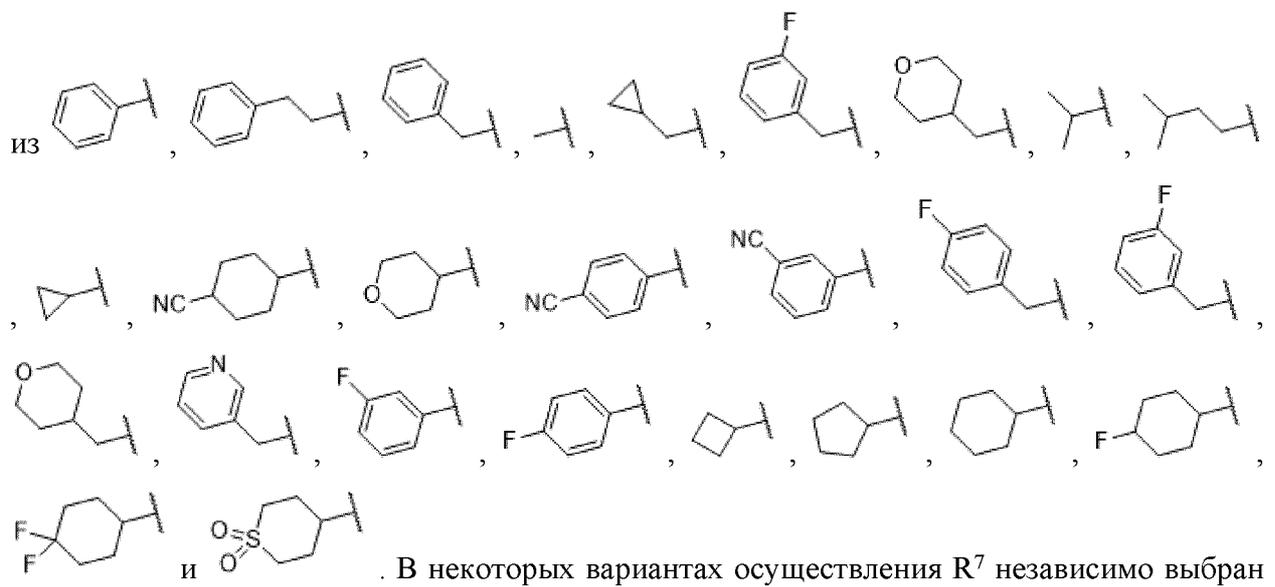
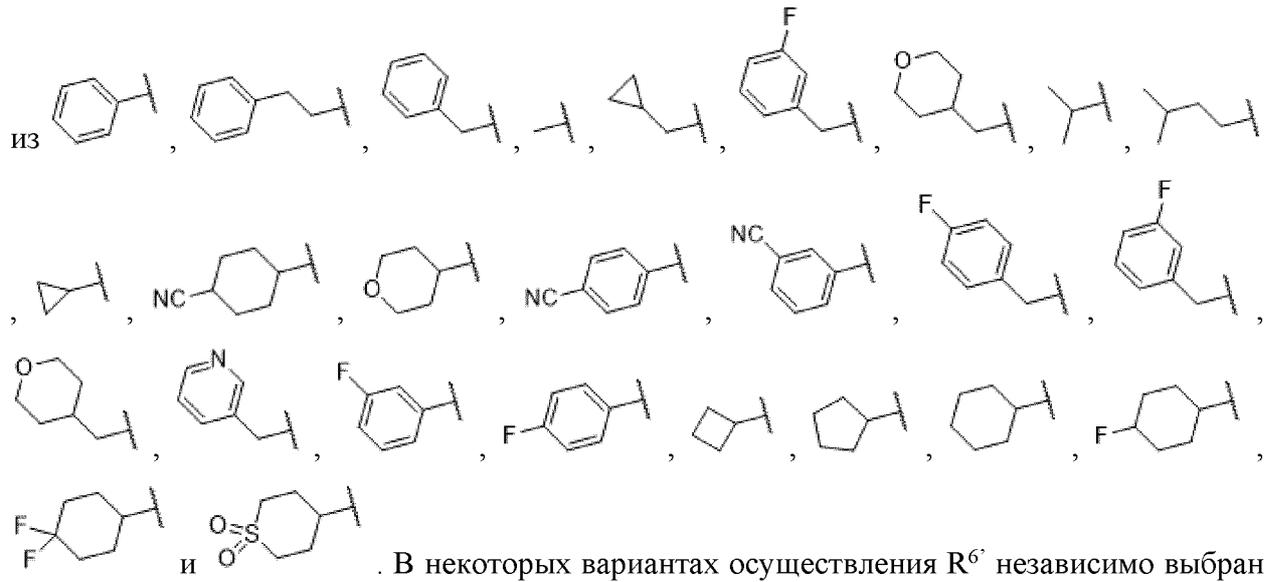
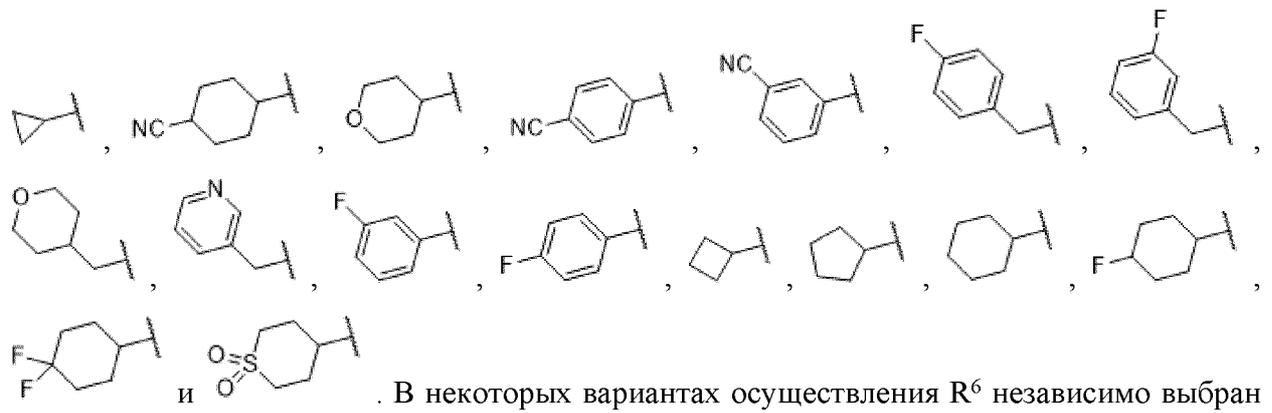
$R^{26}$  независимо выбран из водорода, галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ .

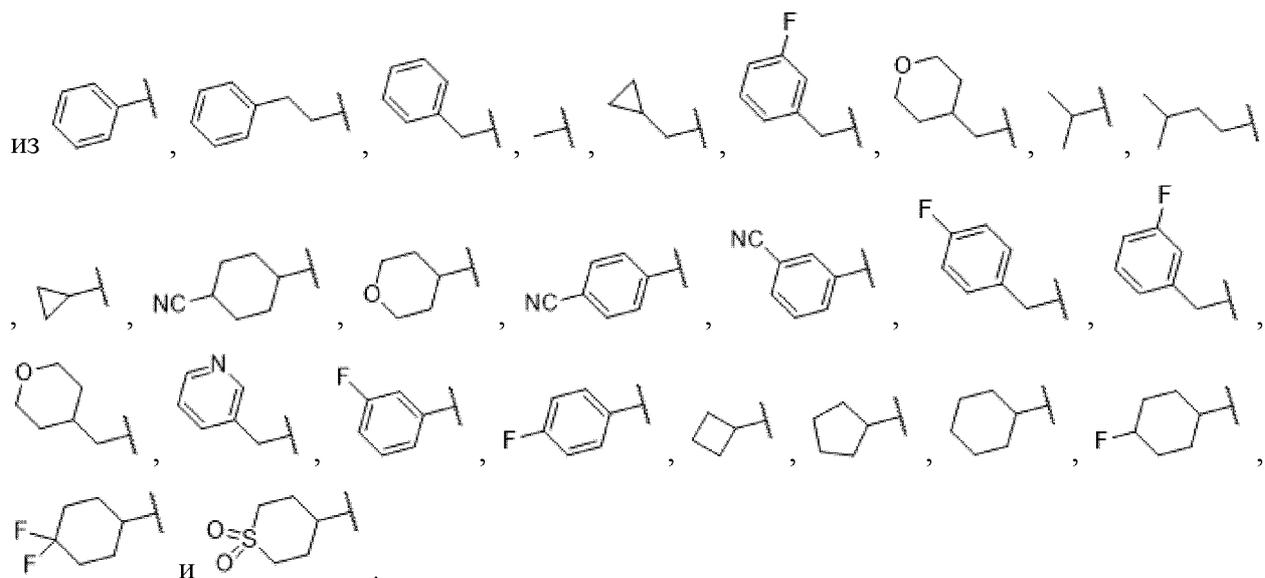
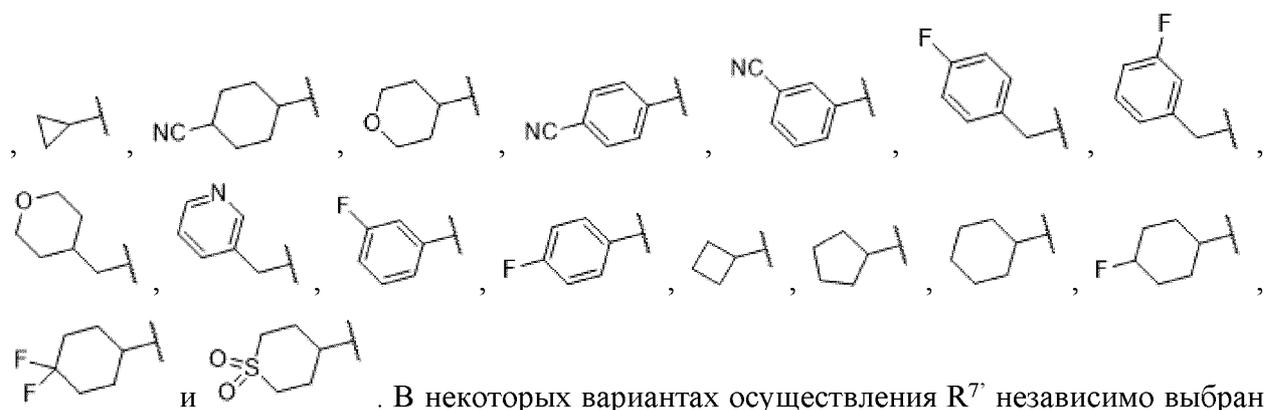
В некоторых вариантах осуществления  $R^6$ ,  $R^6'$ ,  $R^7$  и  $R^7'$  независимо выбраны из



В некоторых вариантах осуществления  $R^6$ ,  $R^6'$ ,  $R^7$  и  $R^7'$  независимо выбраны из







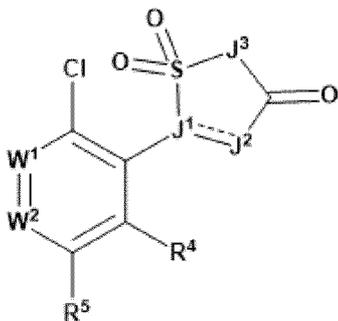
В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{-R}^{26}$ , где  $R^{26}$  независимо выбран из  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила, где  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{-R}^{26}$ , где  $R^{26}$  выбран из  $\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила, где  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{-R}^{26}$ , где  $R^{26}$  независимо выбран из  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила, где  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ; и каждый  $R^{27}$  независимо выбран из галогена. В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{-R}^{26}$ , где  $R^{26}$  независимо выбран из  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила, где  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним  $R^{27}$ ; и  $R^{27}$  независимо выбран из галогена.

В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{-R}^{26}$ , где  $R^{26}$  независимо выбран из  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила, где  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  представляет собой  $-\text{CH}_2\text{-R}^{26}$ , где  $R^{26}$  выбран из  $\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{C}_{1-9}$



$R^{20i}$ ,  $R^{20j}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$ ,  $R^{20m}$ ,  $R^{20n}$  и  $R^{20o}$  независимо выбран из оксо, -CN, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ .

В аспекте представлено соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:

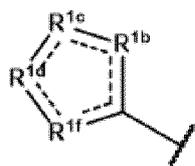


Формула (IV);

где:

$W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$ , или  $W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ ;

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила, 6-12-членного гетероарила и пятичленного гетероарила, характеризующегося формулой



; где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 6-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 6-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{1b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6b'})$ ,  $C(R^{6b})$  или  $C(R^{6b})(R^{6b'})$ ;

$R^{1c}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6c'})$ ,  $C(R^{6c})$  или  $C(R^{6c})(R^{6c'})$ ;

$R^{1d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6d'})$ ,  $C(R^{6d})$  или  $C(R^{6d})(R^{6d'})$ ;

$R^{1e}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6e'})$ ,  $C(R^{6e})$  или  $C(R^{6e})(R^{6e'})$ ;

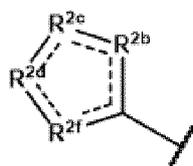
$R^{6b}$ ,  $R^{6b'}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6c'}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6d'}$ ,  $R^{6e}$  и  $R^{6e'}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -

CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарил-OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)-, S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

R<sup>6b''</sup>, R<sup>6c''</sup>, R<sup>6d''</sup> и R<sup>6f''</sup> независимо выбраны из водорода, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарил-OR<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

R<sup>1a</sup> выбран из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)-, S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил и C<sub>2-6</sub>алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из C<sub>5-12</sub>циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила, C<sub>6-12</sub>арила, 6-12-членного гетероарила и пятичленного гетероарила, характеризующегося формулой



, где C<sub>5-12</sub>циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-12</sub>арил и 6-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup> и R<sup>7'</sup>, где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 6-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

R<sup>2b</sup> представляет собой O, S, N, N(R<sup>7b''</sup>), C(R<sup>7b</sup>) или C(R<sup>7b</sup>)(R<sup>7b'</sup>);

R<sup>2c</sup> представляет собой O, S, N, N(R<sup>7c''</sup>), C(R<sup>7c</sup>) или C(R<sup>7c</sup>)(R<sup>7c'</sup>);

R<sup>2d</sup> представляет собой O, S, N, N(R<sup>7d''</sup>), C(R<sup>7d</sup>) или C(R<sup>7d</sup>)(R<sup>7d'</sup>);

R<sup>2f</sup> представляет собой O, S, N, N(R<sup>7f''</sup>), C(R<sup>7f</sup>) или C(R<sup>7f</sup>)(R<sup>7f'</sup>);

R<sup>7b</sup>, R<sup>7b'</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>7c'</sup>, R<sup>7d</sup>, R<sup>7d'</sup>, R<sup>7f</sup> и R<sup>7f'</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарил-OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>)-,

$S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

$R^{7b''}$ ,  $R^{7c''}$ ,  $R^{7d''}$  и  $R^{7f''}$  независимо выбраны из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ; и

$R^{2a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

$R^4$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20d}$ ;

$R^5$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20e}$ ;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

каждый  $R^{6'}$  и  $R^{7'}$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

$J^1$  представляет собой  $N$ ,  $C$  или  $C(R^8)$ ;

$J^2$  представляет собой  $N$ ,  $N(R^9)$ ,  $C(R^9)$ ,  $C(R^9)(R^{9a})$  или  $C(O)$ ;

$J^3$  представляет собой  $N(R^{10})$  или  $C(R^{10})(R^{10a})$ ;

$R^8$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ ;

$R^9$  и  $R^{9a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ; или  $R^9$  и  $R^{9a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ;

$R^{10}$  и  $R^{10a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-R^{16}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{12})(R^{16})$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ; или  $R^{10}$  и  $R^{10a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,

$C_{3-6}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20k}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20l}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ 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,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20m}$ ;

каждый  $R^{16}$  независимо выбран из  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$  и  $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ ; где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ;

каждый  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

каждый  $R^{20a}$ ,  $R^{20b}$ ,  $R^{20d}$ ,  $R^{20e}$ ,  $R^{20f}$ ,  $R^{20h}$ ,  $R^{20i}$ ,  $R^{20j}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$ ,  $R^{20m}$ ,  $R^{20n}$  и  $R^{20o}$  независимо выбран из оксо,  $-CN$ , галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{24}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

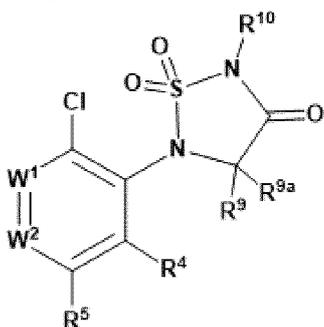
каждый  $R^{25}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), 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 одним, двумя или тремя R<sup>27</sup>;

каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), 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 одним, двумя или тремя R<sup>20f</sup>;

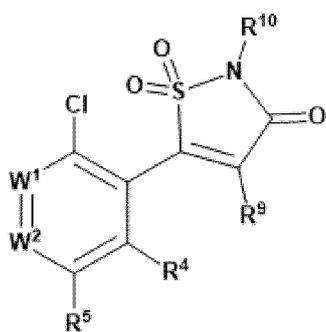
==== обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват характеризуется структурой формулы (IVa):



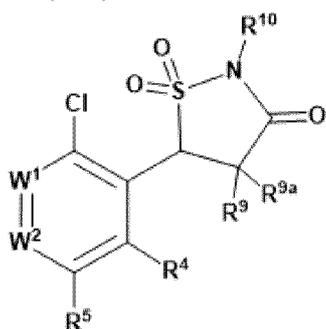
Формула (IVa).

В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват характеризуется структурой формулы (IVb):



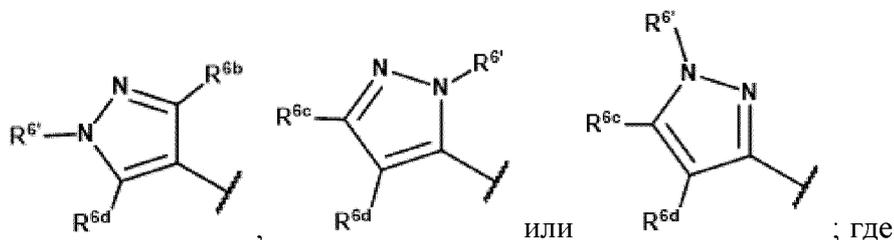
Формула (IVb).

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват характеризуется структурой формулы (IVc):



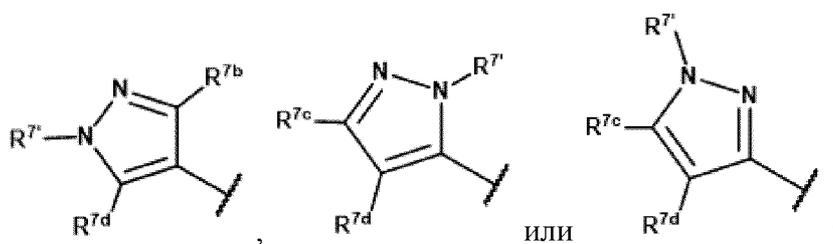
Формула (IVc).

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>1</sup> представляет собой



R<sup>6b</sup>, R<sup>6c</sup> и R<sup>6d</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, 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, C<sub>1-9</sub>гетероарил-OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</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 одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

R<sup>2</sup> представляет собой



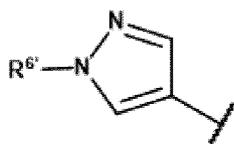
R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup> и R<sup>7d</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарил-OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</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 одним, двумя или тремя R<sup>20b</sup>;

R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбраны из -CN, 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, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</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 одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>4</sup> выбран из водорода, галогена, -OR<sup>12</sup> и C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R<sup>20d</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>4</sup> представляет собой -ОН.

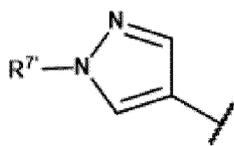
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>5</sup> выбран из водорода, галогена и C<sub>1-6</sub>алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя R<sup>20e</sup>. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>5</sup> представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата



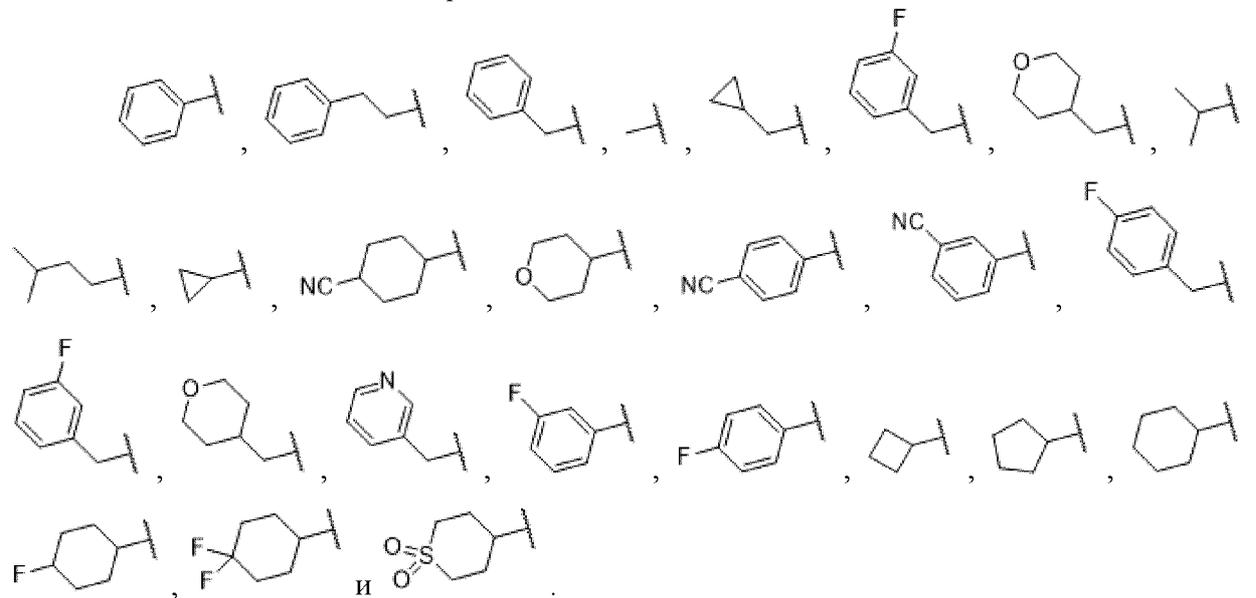
R<sup>1</sup> представляет собой

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата



$R^2$  представляет собой

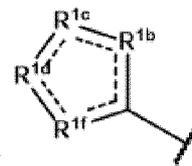
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^6$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^7$  независимо выбраны из



каждый  $R^{21}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила.

В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ .

В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^1$  представляет собой  $C_{5-12}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^1$  представляет собой 5-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^1$  представляет собой  $C_{6-12}$ арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^1$  представляет собой 6-12-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6$ , где кольцевые гетероатомы 6-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^1$  представляет



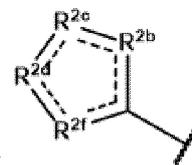
собой пятичленный гетероарил, характеризующийся формулой

В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1b}$  представляет собой O. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1b}$  представляет собой S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1b}$  представляет собой N. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1b}$  представляет собой  $N(R^{6b'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1b}$  представляет собой  $C(R^{6b})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1b}$  представляет собой  $C(R^{6b})(R^{6b'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1c}$  представляет собой O. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1c}$  представляет собой S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1c}$  представляет собой N. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1c}$  представляет собой  $N(R^{6c'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1c}$  представляет собой  $C(R^{6c})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1c}$  представляет собой  $C(R^{6c})(R^{6c'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1d}$  представляет собой O. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1d}$  представляет собой S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1d}$  представляет собой N. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1d}$  представляет собой  $N(R^{6d'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1d}$  представляет собой  $C(R^{6d})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1d}$  представляет собой  $C(R^{6d})(R^{6d'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1f}$  представляет собой O. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1f}$  представляет собой S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1f}$  представляет собой N. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1f}$  представляет собой  $N(R^{6f'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1f}$  представляет собой  $C(R^{6f})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{1f}$  представляет собой  $C(R^{6f})(R^{6f'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{6b}$ ,  $R^{6b'}$ ,  $R^{6c}$ ,  $R^{6c'}$ ,  $R^{6d}$ ,  $R^{6d'}$ ,  $R^{6f}$  и  $R^{6f'}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{6b'}$ ,  $R^{6c'}$ ,  $R^{6d'}$  и  $R^{6f'}$  независимо выбраны из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ .

В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^1$  представляет собой  $C_{5-12}$ циклоалкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$



$_{12}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^2$  представляет собой 5-12-членный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^2$  представляет собой  $C_{6-12}$ арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^2$  представляет собой 6-12-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ , где кольцевые гетероатомы 6-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^2$  представляет



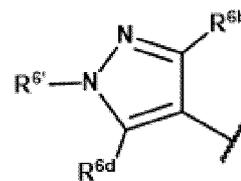
собой пятичленный гетероарил, характеризующийся формулой

В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2b}$  представляет собой O. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2b}$  представляет собой S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2b}$  представляет собой N. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2b}$  представляет собой  $N(R^{7b'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2b}$  представляет собой  $C(R^{7b})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2b}$  представляет собой  $C(R^{7b})(R^{7b'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2c}$  представляет собой O. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2c}$  представляет собой S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2c}$  представляет собой N. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2c}$  представляет собой  $N(R^{7c'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2c}$  представляет собой  $C(R^{7c})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2c}$  представляет собой  $C(R^{7c})(R^{7c'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2d}$  представляет собой O. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2d}$  представляет собой S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2d}$  представляет собой N. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2d}$  представляет собой  $N(R^{7d'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2d}$  представляет собой  $C(R^{7d})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2d}$  представляет собой  $C(R^{7d})(R^{7d'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2f}$  представляет собой O. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2f}$  представляет собой S. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2f}$  представляет собой N. В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2f}$  представляет собой  $N(R^{7f'})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^{2f}$  представляет собой  $C(R^{7f})$ . В вариантах

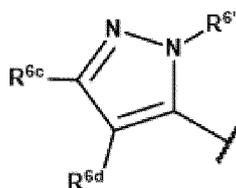


В вариантах осуществления соединения формулы (IV)  $R^4$  выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20d}$ .

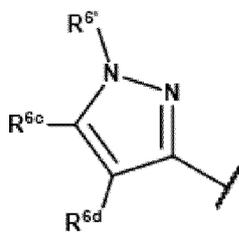
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc,



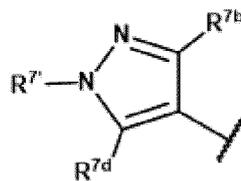
описанного в данном документе,  $R^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном



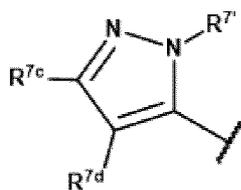
документе,  $R^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе,



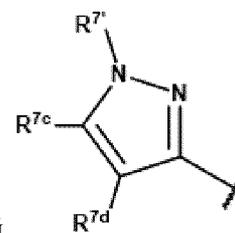
$R^1$  представляет собой . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе,  $R^2$



представляет собой . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa, IVb или IVc, описанного в данном документе,  $R^2$  представляет собой

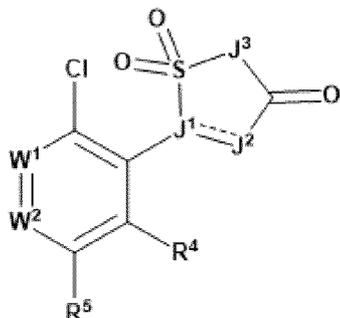


. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы IV, IVa,



IVb или IVc, описанного в данном документе,  $R^2$  представляет собой

[45] В аспекте представлено соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (V);

где:

$W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$ , или  $W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ ;

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{1a}$  выбран из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{2a}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

$R^4$  выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20d}$ ;

$R^5$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20e}$ ;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

$J^1$  представляет собой  $N$ ,  $C$  или  $C(R^8)$ ;

$J^2$  представляет собой  $N$ ,  $N(R^9)$ ,  $C(R^9)$ ,  $C(R^9)(R^{9a})$  или  $C(O)$ ;

$J^3$  представляет собой  $N(R^{10})$  или  $C(R^{10})(R^{10a})$ ;

$R^8$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

замещены одним, двумя или тремя R<sup>20h</sup>;

R<sup>9</sup> и R<sup>9a</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, 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, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</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 одним, двумя или тремя R<sup>20i</sup>; или R<sup>9</sup> и R<sup>9a</sup> объединены 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 одним, двумя или тремя R<sup>20i</sup>;

R<sup>10</sup> и R<sup>10a</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, 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, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -R<sup>16</sup>, -OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>16</sup>), -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</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 одним, двумя или тремя R<sup>20j</sup>; или R<sup>10</sup> и R<sup>10a</sup> объединены 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 одним, двумя или тремя R<sup>20j</sup>;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-6</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 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, -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 и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20k</sup>;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила; или R<sup>12</sup> и R<sup>13</sup> вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя R<sup>20l</sup>;

каждый R<sup>14</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила;

каждый R<sup>15</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>1-6</sub>гетероалкила, 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>1-6</sub>гетероалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20m</sup>;

каждый R<sup>16</sup> независимо выбран из -C<sub>1-6</sub>алкилен-OP(O)(OR<sup>16a</sup>)(OR<sup>16b</sup>) и -P(O)(OR<sup>16a</sup>)(OR<sup>16b</sup>); где C<sub>1-6</sub>алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя R<sup>20n</sup>;

каждый R<sup>16a</sup> и R<sup>16b</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-</sub>

6алкинила, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, -СН<sub>2</sub>-С<sub>3-6</sub>циклоалкила, -СН<sub>2</sub>-С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила, -СН<sub>2</sub>-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, -СН<sub>2</sub>-С<sub>3-6</sub>циклоалкил, -СН<sub>2</sub>-С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил, -СН<sub>2</sub>-С<sub>6-10</sub>арил и С<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20o</sup>;

каждый R<sup>20a</sup>, R<sup>20b</sup>, R<sup>20d</sup>, R<sup>20e</sup>, R<sup>20f</sup>, R<sup>20h</sup>, R<sup>20i</sup>, R<sup>20j</sup>, R<sup>20k</sup>, R<sup>20l</sup>, R<sup>20m</sup>, R<sup>20n</sup> и R<sup>20o</sup> независимо выбран из оксо, -CN, галогена, -CN, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, -СН<sub>2</sub>-С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>1-6</sub>гетероалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, -СН<sub>2</sub>-С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила, -СН<sub>2</sub>-С<sub>6-10</sub>арила, С<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>21</sup>, -SR<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -C(O)OR<sup>22</sup>, -C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -OC(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>22</sup>, -N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -C(O)R<sup>25</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -OCH<sub>2</sub>C(O)OR<sup>22</sup> и -OC(O)R<sup>25</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, -СН<sub>2</sub>-С<sub>3-6</sub>циклоалкил, С<sub>1-6</sub>гетероалкил, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, -СН<sub>2</sub>-С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил, -СН<sub>2</sub>-С<sub>6-10</sub>арил 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, необязательно замещенного одним или более R<sup>26</sup>, С<sub>1-6</sub>галогеналкила, С<sub>1-6</sub>алкокси, С<sub>1-6</sub>галогеналкокси, -OR<sup>21</sup>, -SR<sup>21</sup>, -N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -C(O)OR<sup>22</sup>, -C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -OC(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>), -N(R<sup>24</sup>)C(O)OR<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)C(O)R<sup>25</sup>, -N(R<sup>24</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -C(O)R<sup>25</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>25</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>22</sup>)(R<sup>23</sup>) и -OC(O)R<sup>25</sup>;

каждый R<sup>21</sup> независимо выбран из H, 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;

каждый R<sup>22</sup> независимо выбран из H, 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;

каждый R<sup>23</sup> независимо выбран из H и С<sub>1-6</sub>алкила;

каждый R<sup>24</sup> независимо выбран из H и С<sub>1-6</sub>алкила;

каждый R<sup>25</sup> 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>1-6</sub>гетероалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила и С<sub>1-9</sub>гетероарила;

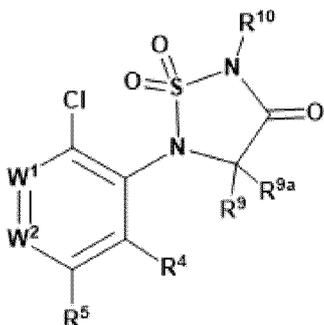
каждый R<sup>26</sup> независимо выбран из оксо, галогена, -CN, С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>3-6</sub>циклоалкила, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, С<sub>6-10</sub>арила, С<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</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, С<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, С<sub>6-10</sub>арил и С<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>27</sup>;

каждый R<sup>27</sup> независимо выбран из оксо, галогена, -CN, 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, С<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-</sub>

$\text{C}_6$ алкинил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20\text{f}}$ ;

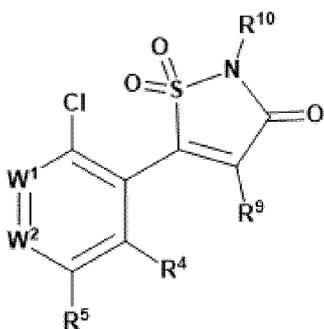
----- обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

[46] В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват характеризуется структурой формулы (Va):



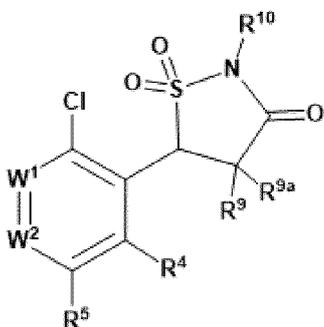
Формула (Va).

[47] В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват характеризуется структурой формулы (Vb):



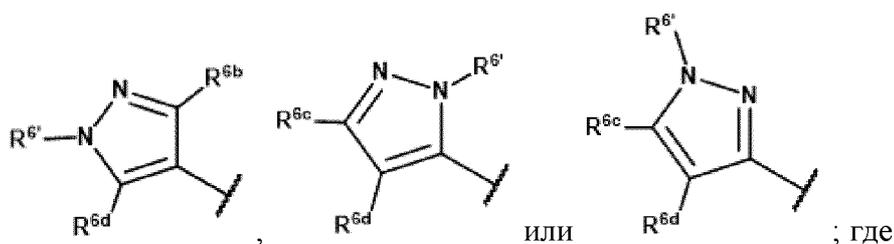
Формула (Vb).

[48] В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват характеризуется структурой формулы (Vc):



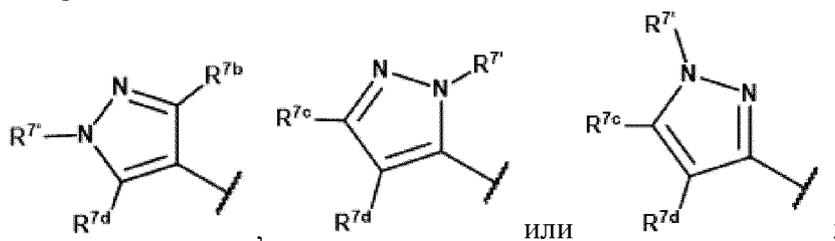
Формула (Vc).

[49] В вариантах осуществления  $\text{R}^1$  представляет собой



$R^{6b}$ ,  $R^{6c}$  и  $R^{6d}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  представляет собой



$R^{7b}$ ,  $R^{7c}$  и  $R^{7d}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарил- $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

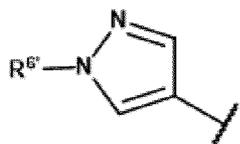
$R^6$  и  $R^7$  независимо выбраны из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

[50] В вариантах осуществления соединения формулы (V), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^4$  выбран из водорода, галогена,  $-OR^{12}$  и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $R^{20d}$ . В

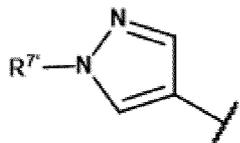
вариантах осуществления соединения формулы (V), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^4$  представляет собой -ОН.

[51] В вариантах осуществления соединения формулы (V), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^5$  выбран из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ -алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $R^{20e}$ . В вариантах осуществления соединения формулы (V), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^5$  представляет собой водород. В вариантах осуществления соединения формулы (V), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^5$  представляет собой -ОН.

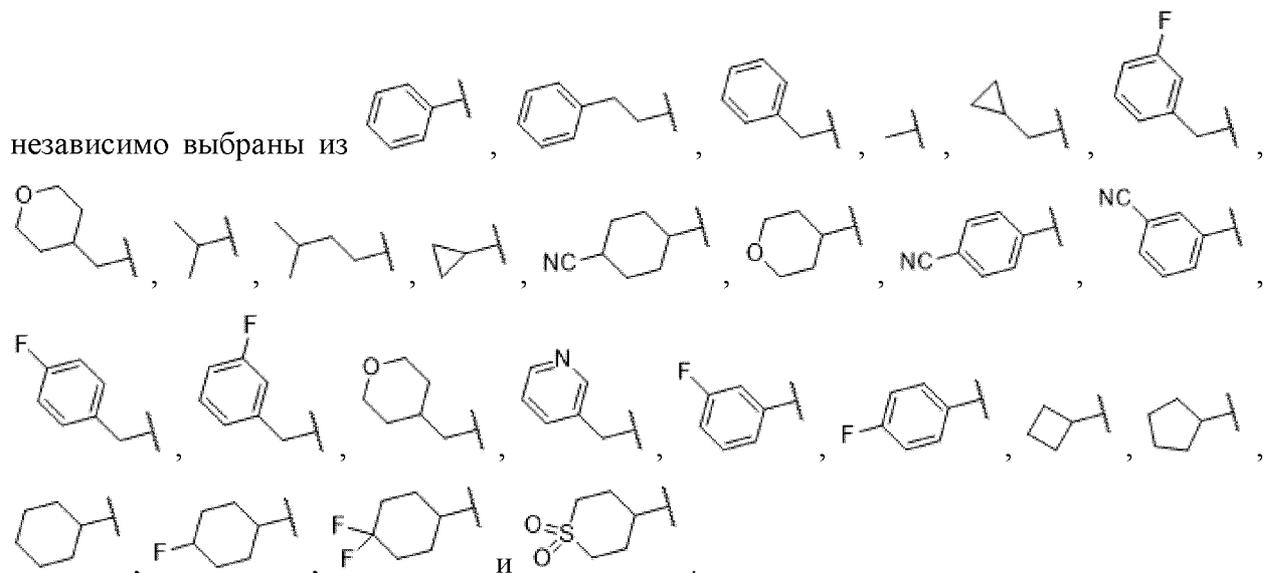
[52] В вариантах осуществления соединения формулы (V), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^1$  представляет собой



[53] В вариантах осуществления соединения формулы (V), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^2$  представляет собой



[54] В вариантах осуществления соединения формулы (V), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата  $R^6$ ,  $R^6'$ ,  $R^7$  и  $R^7'$



В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ .

В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^1$  представляет собой  $C_5$ .





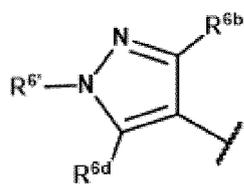
выбранными из  $R^7$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S. В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^2$  представляет собой  $C_{6-12}$ арил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ . В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^2$  представляет собой 5-12-членный гетероарил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S.

В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^2$  представляет собой  $C_{5-12}$ циклоалкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ . В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^2$  представляет собой 5-12-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S. В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^2$  представляет собой  $C_{6-12}$ арил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ . В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^2$  представляет собой 5-12-членный гетероарил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S.

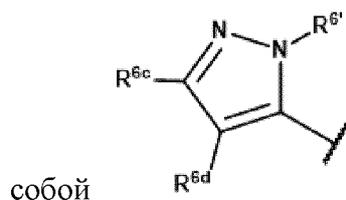
В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^2$  представляет собой  $C_{5-12}$ циклоалкил. В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^2$  представляет собой 5-12-членный гетероциклоалкил, где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S. В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^2$  представляет собой  $C_{6-12}$ арил. В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^2$  представляет собой 5-12-членный гетероарил, где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S.

В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^{2a}$  представляет собой водород. В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^{2a}$  представляет собой -ОН.

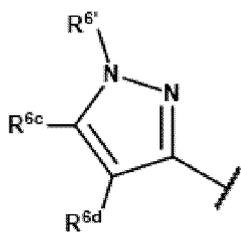
В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^1$  представляет собой



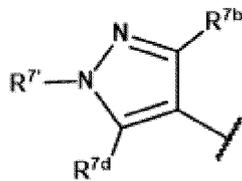
. В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^1$  представляет



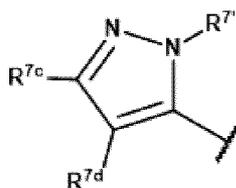
собой . В вариантах осуществления соединения формулы (V)  $R^1$



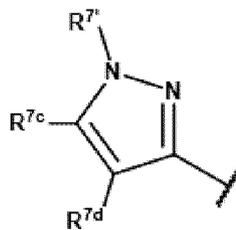
представляет собой . В вариантах осуществления соединения формулы



(V) R<sup>2</sup> представляет собой . В вариантах осуществления соединения

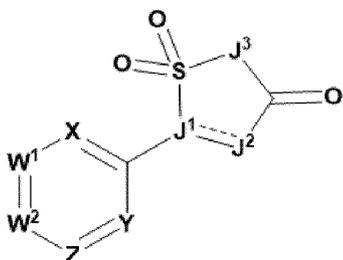


формулы (V) R<sup>2</sup> представляет собой . В вариантах осуществления



соединения формулы (V) R<sup>2</sup> представляет собой .

[55] Соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (VI);

где:

или: W<sup>1</sup> представляет собой C(R<sup>1</sup>) и W<sup>2</sup> представляет собой C(R<sup>2a</sup>) или N; или W<sup>1</sup> представляет собой C(R<sup>1a</sup>) или N и W<sup>2</sup> представляет собой C(R<sup>2</sup>);

R<sup>1</sup> выбран из бициклического C<sub>4-12</sub>циклоалкила, бициклического C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкила, бициклического C<sub>7-12</sub>арила и бициклического C<sub>1-12</sub>гетероарила, где бициклический C<sub>4-12</sub>циклоалкил, бициклический C<sub>2-11</sub>гетероциклоалкил, бициклический C<sub>7-12</sub>арил и бициклический C<sub>1-12</sub>гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>;

R<sup>1a</sup> выбран из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>),



каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

$J^1$  представляет собой  $N$ ,  $C$  или  $C(R^8)$ ;

$J^2$  представляет собой  $N$ ,  $N(R^9)$ ,  $C(R^9)$ ,  $C(R^9)(R^{9a})$  или  $C(O)$ ;

$J^3$  представляет собой  $N(R^{10})$  или  $C(R^{10})(R^{10a})$ ;

$R^8$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ ;

$R^9$  и  $R^{9a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ; или  $R^9$  и  $R^{9a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ;

$R^{10}$  и  $R^{10a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-R^{16}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{12})(R^{16})$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ;

$S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ; или  $R^{10}$  и  $R^{10a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20k}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20l}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ 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,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20m}$ ;

каждый  $R^{16}$  независимо выбран из  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$  и  $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ ; где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ;

каждый  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

каждый  $R^{20a}$ ,  $R^{20b}$ ,  $R^{20c}$ ,  $R^{20d}$ ,  $R^{20e}$ ,  $R^{20f}$ ,  $R^{20h}$ ,  $R^{20i}$ ,  $R^{20j}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$ ,  $R^{20m}$ ,  $R^{20n}$  и  $R^{20o}$  независимо выбран из оксо,  $-CN$ , галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-$

$C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{24}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{25}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ;

каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , 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 одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

----- обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

[56] В вариантах осуществления соединения формулы (VI), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

$R^1$  выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазолил, 7-азаиндазолил, 6-азаиндазолил, 5-азаиндазолил, 4-азаиндазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, нафтил, инденил, индолинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, 4-азаиндолил,

5-азаиндолил, 6-азаиндолил, 7-азаиндолил, пуринил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензо[б]тиофенил, бензоизоксазол, бензоизотиазол, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ ; и

$R^2$  выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазол, 7-азаиндазол, 6-азаиндазол, 5-азаиндазол, 4-азаиндазол, бензоксазол, бензтиазол, нафтил, инден, индолин, индол, изоиндол, индолизинил, бензимидазол, 4-азаиндол, 5-азаиндол, 6-азаиндол, 7-азаиндол, пуринил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензо[б]тиофенил, бензоизоксазол, бензоизотиазол, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ .

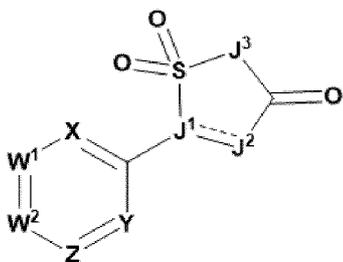
В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI)  $W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI)  $W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI)  $W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI)  $W^1$  представляет собой N и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI)  $R^1$  представляет собой бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI)  $R^1$  представляет собой бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI)  $R^1$  представляет собой бициклический  $C_{7-12}$ арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ . В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI)  $R^1$  представляет собой бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ .

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI)  $R^1$  представляет







Формула (VII);

где:

или:

$W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$  или N; или

$W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  или N и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ ;

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{1a}$  выбран из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{2a}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

X представляет собой N или  $C(R^3)$ ;

Y представляет собой N или  $C(R^4)$ ;

Z представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$R^3$  выбран из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>),



$N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ ;

$R^9$  и  $R^{9a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ; или  $R^9$  и  $R^{9a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ;

$R^{10}$  и  $R^{10a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-R^{16}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{12})(R^{16})$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ; или  $R^{10}$  и  $R^{10a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20k}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20l}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20m}$ ;

каждый  $R^{16}$  независимо выбран из  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$  и  $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ ; где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ; или  $-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)-R^{16c}$ , где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ;

каждый  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

$R^{16c}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

каждый  $R^{20a}$ ,  $R^{20b}$ ,  $R^{20c}$ ,  $R^{20d}$ ,  $R^{20e}$ ,  $R^{20f}$ ,  $R^{20h}$ ,  $R^{20i}$ ,  $R^{20j}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$ ,  $R^{20m}$ ,  $R^{20n}$  и  $R^{20o}$  независимо выбран из оксо,  $-CN$ , галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{24}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{25}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ;

каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

----- обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

[58] В вариантах осуществления соединения формулы (VII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S; и

$R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила,  $C_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, 6-12-членный насыщенный гетероциклоалкил,  $C_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S.

[59] В вариантах осуществления соединения формулы (VII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

$R^1$  выбран из триазиолила, пиразолила, пирролила, имидазолила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила и триазинила, где триазилил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил и триазинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ ; и

$R^2$  выбран из триазолила, пиразолила, пирролила, имидазолила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила и триазинила, где триазолил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил и триазинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ .

[60] В вариантах осуществления соединения формулы (VII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

$R^1$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ ;

$R^2$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ .

[61] В вариантах осуществления соединения формулы (VII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата

$R^1$  выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазолил, 7-азаиндазолил, 6-азаиндазолил, 5-азаиндазолил, 4-азаиндазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, нафтил, инденил, индолинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, 4-азаиндолил, 5-азаиндолил, 6-азаиндолил, 7-азаиндолил, пуринил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензо[б]тиофенил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ ; и

$R^2$  выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила,

хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазол, 7-азаиндазол, 6-азаиндазол, 5-азаиндазол, 4-азаиндазол, бензоксазол, бензтиазол, нафтил, инден, индолин, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазол, 4-азаиндолил, 5-азаиндолил, 6-азаиндолил, 7-азаиндолил, пурилин, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензо[б]тиофенил, бензоизоксазол, бензоизотиазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназолин, циннолин, нафтиридин, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup> и R<sup>7</sup>.

[62] В вариантах осуществления соединения формулы (VII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>3</sup> представляет собой Cl; R<sup>1</sup> представляет собой пиразол, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>; и R<sup>2</sup> представляет собой пиразол, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup> и R<sup>7</sup>.

[63] В вариантах осуществления соединения формулы (VII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>3</sup> представляет собой Cl; R<sup>1</sup> представляет собой пиразол, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>; и R<sup>2</sup> представляет собой пиразол, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup> и R<sup>7</sup>.

[64] В вариантах осуществления соединения формулы (VII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>3</sup> представляет собой Cl; R<sup>1</sup> представляет собой пиразол, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6'</sup>; и R<sup>2</sup> представляет собой пиразол, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>.

[65] В вариантах осуществления соединения формулы (VII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>3</sup> представляет собой Cl; R<sup>1</sup> представляет собой пиразол, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6'</sup>; и R<sup>2</sup> представляет собой пиразол, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>.

[66] В вариантах осуществления соединения формулы (VII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>3</sup> представляет собой Cl; R<sup>1</sup> представляет собой пиразол, необязательно замещенный одним R<sup>6'</sup>; и R<sup>2</sup> представляет собой пиразол, необязательно замещенный одним R<sup>7</sup>.

[67] В вариантах осуществления соединения формулы (VII), описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата R<sup>3</sup> представляет собой







осуществления соединения формулы (VII)  $R^3$  представляет собой галоген.

В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^4$  выбран из  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ . В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^4$  представляет собой  $-OR^{12}$ . В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^4$  представляет собой  $-OH$ .

В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^5$  представляет собой водород. В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^5$  представляет собой  $-OH$ .

В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S. В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^1$  представляет собой  $C_{7-12}$ арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^1$  представляет собой  $C_{7-12}$ арил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^1$  представляет собой  $C_{7-12}$ арил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^1$  представляет собой  $C_{7-12}$ арил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$ . В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^1$  представляет собой  $C_{7-12}$ арил.

В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила,  $C_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, 6-12-членный насыщенный гетероциклоалкил,  $C_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S.

В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^2$  представляет собой 5-12-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила независимо выбраны из C, N, O и S. В вариантах осуществления соединения формулы (VII)  $R^2$  представляет собой 5-12-

















бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазол, 7-азаиндазол, 6-азаиндазол, 5-азаиндазол, 4-азаиндазол, бензоксазол, бензтиазол, нафтил, инден, индолин, индол, изоиндол, индолизин, бензимидазол, 4-азаиндол, 5-азаиндол, 6-азаиндол, 7-азаиндол, пурин, бензофуран, изобензофуран, бензо[с]тиофен, бензо[б]тиофен, бензоизоксазол, бензоизотиазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназол, циннолин, нафтиридин, пиридо[3,2-d]пиримидин, пиридо[4,3-d]пиримидин, пиридо[3,4-d]пиразин, пиридо[2,3-d]пиразин и птеридин обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>. В вариантах осуществления соединения формулы (VII) R<sup>1</sup> выбран из индазола, 7-азаиндазола, 6-азаиндазола, 5-азаиндазола, 4-азаиндазола, бензоксазола, бензтиазола, нафтила, индена, индолина, индола, изоиндола, индолизина, бензимидазола, 4-азаиндола, 5-азаиндола, 6-азаиндола, 7-азаиндола, пуринала, бензофурана, изобензофурана, бензо[с]тиофена, бензо[б]тиофена, бензоизоксазола, бензоизотиазола, хинолина, изохинолина, хиноксалина, фталазина, хиназолина, циннолина, нафтиридила, пиридо[3,2-d]пиримидина, пиридо[4,3-d]пиримидина, пиридо[3,4-d]пиразина, пиридо[2,3-d]пиразина и птеридина, где индазол, 7-азаиндазол, 6-азаиндазол, 5-азаиндазол, 4-азаиндазол, бензоксазол, бензтиазол, нафтил, инден, индолин, индол, изоиндол, индолизин, бензимидазол, 4-азаиндол, 5-азаиндол, 6-азаиндол, 7-азаиндол, пурин, бензофуран, изобензофуран, бензо[с]тиофен, бензо[б]тиофен, бензоизоксазол, бензоизотиазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназол, циннолин, нафтиридин, пиридо[3,2-d]пиримидин, пиридо[4,3-d]пиримидин, пиридо[3,4-d]пиразин, пиридо[2,3-d]пиразин и птеридин обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup>. В вариантах осуществления соединения формулы (VII) R<sup>1</sup> выбран из индазола, 7-азаиндазола, 6-азаиндазола, 5-азаиндазола, 4-азаиндазола, бензоксазола, бензтиазола, нафтила, индена, индолина, индола, изоиндола, индолизина, бензимидазола, 4-азаиндола, 5-азаиндола, 6-азаиндола, 7-азаиндола, пуринала, бензофурана, изобензофурана, бензо[с]тиофена, бензо[б]тиофена, бензоизоксазола, бензоизотиазола, хинолина, изохинолина, хиноксалина, фталазина, хиназолина, циннолина, нафтиридила, пиридо[3,2-d]пиримидина, пиридо[4,3-d]пиримидина, пиридо[3,4-d]пиразина, пиридо[2,3-d]пиразина и птеридина, где индазол, 7-азаиндазол, 6-азаиндазол, 5-азаиндазол, 4-азаиндазол, бензоксазол, бензтиазол, нафтил, инден, индолин, индол, изоиндол, индолизин, бензимидазол, 4-азаиндол,

5-азаиндолил, 6-азаиндолил, 7-азаиндолил, пуринил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензо[б]тиофенил, бензоизоксазол, бензоизотиазол, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup>.

В вариантах осуществления соединения формулы (VII) R<sup>2</sup> выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазол, 7-азаиндазол, 6-азаиндазол, 5-азаиндазол, 4-азаиндазол, бензоксазол, бензтиазол, нафтил, инден, индолин, индол, изоиндол, индолизин, бензимидазол, 4-азаиндол, 5-азаиндол, 6-азаиндол, 7-азаиндол, пурил, бензофуран, изобензофуран, бензо[с]тиофен, бензо[б]тиофен, бензоизоксазол, бензоизотиазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназол, циннолин, нафтиридин, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup> и R<sup>7'</sup>. В вариантах осуществления соединения формулы (VII) R<sup>2</sup> выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазол, 7-азаиндазол, 6-азаиндазол, 5-азаиндазол, 4-азаиндазол, бензоксазол, бензтиазол, нафтил, инден, индолин, индол, изоиндол, индолизин, бензимидазол, 4-азаиндол, 5-азаиндол, 6-азаиндол, 7-азаиндол, пурил, бензофуран, изобензофуран, бензо[с]тиофен, бензо[б]тиофен, бензоизоксазол, бензоизотиазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназол, циннолин, нафтиридин, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup>. В вариантах осуществления соединения формулы (VII) R<sup>2</sup> выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-

азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазол, 7-азаиндазол, 6-азаиндазол, 5-азаиндазол, 4-азаиндазол, бензоксазол, бензтиазол, нафтил, инден, индолин, индол, изоиндол, индолизин, бензимидазол, 4-азаиндол, 5-азаиндол, 6-азаиндол, 7-азаиндол, пурин, бензофуран, изобензофуран, бензо[с]тиофен, бензо[б]тиофен, бензоизоксазол, бензоизотиазол, хинолин, изохинолин, хиноксалин, фталазин, хиназолин, циннолин, нафтиридин, пиридо[3,2-d]пиримидин, пиридо[4,3-d]пиримидин, пиридо[3,4-d]пиразин, пиридо[2,3-d]пиразин и птеридин обязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_{5-12}$ циклоалкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой 5-12-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой  $C_{6-12}$ арил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой 5-12-членный гетероарил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{1a}$  представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_{5-12}$ циклоалкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой 5-12-членный гетероциклоалкил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $C_{6-12}$ арил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой 5-12-членный гетероарил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила независимо выбраны из N, O и S.

В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  представляет собой водород.

В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой галоген и  $R^4$

представляет собой  $-OR^{12}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой галоген и  $R^4$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $F$  и  $R^4$  представляет собой  $-OH$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $Cl$  и  $R^4$  представляет собой  $-OH$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^5$  представляет собой  $-OH$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  независимо выбран из галогена, оксо-,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  независимо выбран из галогена, оксо-,  $CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^7$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -,













В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $C_{3-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^8$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  и  $R^{9a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой  $C_{3-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^{9a}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены

одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^9$  и  $R^{9a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{9a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{9a}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^{9a}$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{3-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{9a}$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-R^{16}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{12})(R^{16})$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  и  $R^{10a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой  $C_{3-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ .

В некоторых вариантах осуществления  $R^{10a}$  независимо выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-R^{16}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{12})(R^{16})$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ , -

$N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})-$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10}$  и  $R^{10a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10a}$  представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления  $R^{10a}$  представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления  $R^{10a}$  представляет собой  $-CN$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10a}$  представляет собой  $C_{3-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10a}$  представляет собой  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10a}$  представляет собой  $C_{6-10}$ арил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{10a}$  представляет собой  $C_{1-9}$ гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ .

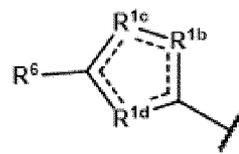
В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой триазоллил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пирролил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой имидазолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиридил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиримидинил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиридазинил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой пиразинил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой триазинил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой фуранил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой тиенил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой оксазолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В вариантах осуществления  $R^1$  представляет собой изоксазолил, замещенный одним или более заместителями, независимо



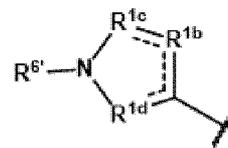


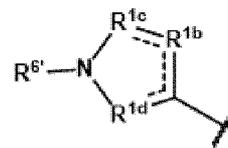


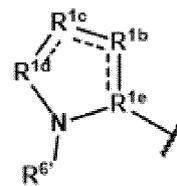


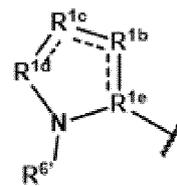


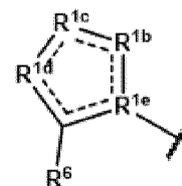
В вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой

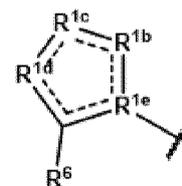


В вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой , где R<sup>1c</sup> не представляет собой N или N(R<sup>6c''</sup>), если R<sup>1b</sup> представляет собой C(R<sup>6b</sup>) и R<sup>1d</sup> представляет собой C(R<sup>6d</sup>).

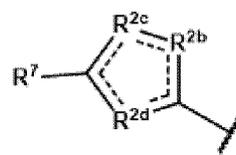


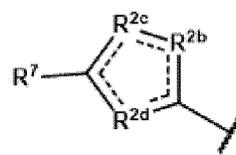
В вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой , где R<sup>1</sup> не представляет собой замещенный пирролил.

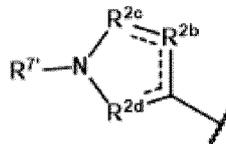


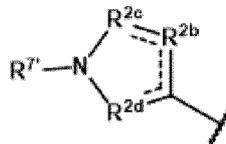
В вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой , где R<sup>1</sup> не представляет собой замещенный имидазолил, где R<sup>1d</sup> и R<sup>1e</sup> представляют собой N.

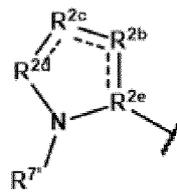
В вариантах осуществления R<sup>1</sup> представляет собой фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>. В вариантах осуществления R<sup>1b</sup> представляет собой O. В вариантах осуществления R<sup>1b</sup> представляет собой S. В вариантах осуществления R<sup>1b</sup> представляет собой N. В вариантах осуществления R<sup>1b</sup> представляет собой N(R<sup>6b''</sup>). В вариантах осуществления R<sup>1b</sup> представляет собой C(R<sup>6b</sup>). В вариантах осуществления R<sup>1b</sup> представляет собой C(R<sup>6b</sup>)(R<sup>6b'</sup>). В вариантах осуществления R<sup>1c</sup> представляет собой O. В вариантах осуществления R<sup>1c</sup> представляет собой S. В вариантах осуществления R<sup>1c</sup> представляет собой N. В вариантах осуществления R<sup>1c</sup> представляет собой N(R<sup>6c''</sup>). В вариантах осуществления R<sup>1c</sup> представляет собой C(R<sup>6c</sup>). В вариантах осуществления R<sup>1c</sup> представляет собой C(R<sup>6c</sup>)(R<sup>6c'</sup>). В вариантах осуществления R<sup>1d</sup> представляет собой O. В вариантах осуществления R<sup>1d</sup> представляет собой S. В вариантах осуществления R<sup>1d</sup> представляет собой N. В вариантах осуществления R<sup>1d</sup> представляет собой N(R<sup>6d''</sup>). В вариантах осуществления R<sup>1d</sup> представляет собой C(R<sup>6d</sup>). В вариантах осуществления R<sup>1d</sup> представляет собой C(R<sup>6d</sup>)(R<sup>6d'</sup>). В вариантах осуществления R<sup>1e</sup> представляет собой N. В вариантах осуществления R<sup>1e</sup> представляет собой C(R<sup>6e</sup>).

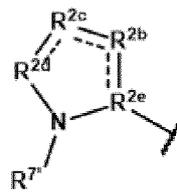


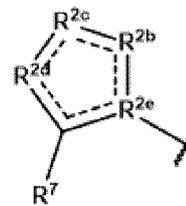
В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой , где  $R^2$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{2c}$  и  $R^{2d}$  представляют собой N.

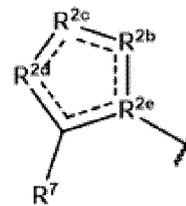


В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой , где  $R^2$  не представляет собой замещенный пиразолил или пирролил.



В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой , где  $R^2$  не представляет собой замещенный пирролил или имидазолил.



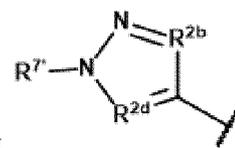
В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой , где  $R^2$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{2d}$  и  $R^{2e}$  представляют собой N или  $R^{2b}$  и  $R^{2d}$  представляют собой N или NH.

В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ .

В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $R^{2b}$  представляет собой O. В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой S. В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой N. В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $N(R^{7b''})$ . В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $C(R^{7b})$ . В вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой  $C(R^{7b})(R^{7b'})$ . В вариантах осуществления  $R^{2c}$  представляет собой O. В вариантах осуществления  $R^{2c}$  представляет собой S. В вариантах осуществления  $R^{2c}$  представляет собой N. В вариантах осуществления  $R^{2c}$  представляет собой  $N(R^{7c''})$ . В вариантах осуществления  $R^{2c}$  представляет собой  $C(R^{7c})$ . В вариантах осуществления  $R^{2c}$  представляет собой  $C(R^{7c})(R^{7c'})$ . В вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой O. В вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой S. В вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой N. В вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой  $N(R^{7d''})$ . В вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой  $C(R^{7d})$ . В вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой  $C(R^{7d})(R^{7d'})$ . В вариантах осуществления  $R^{2e}$  представляет собой N. В вариантах осуществления  $R^{2e}$  представляет собой  $C(R^{7e})$ .



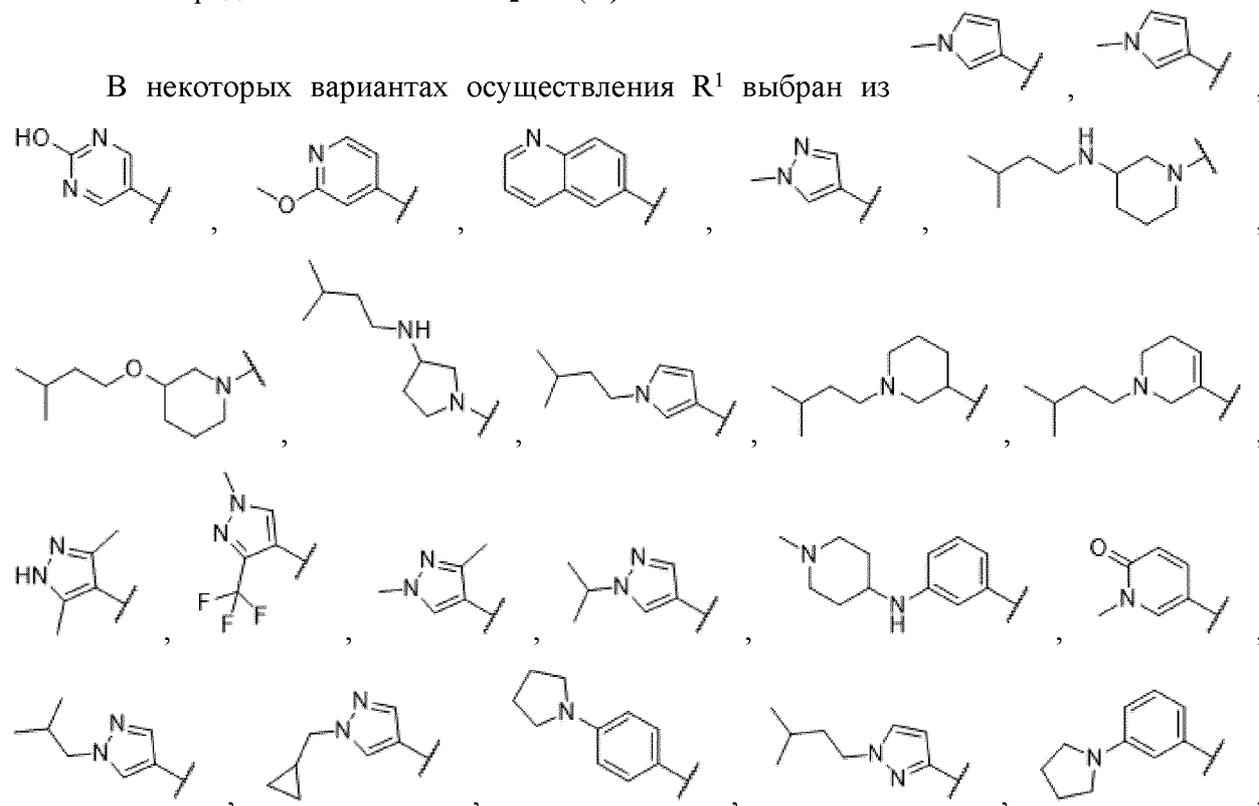


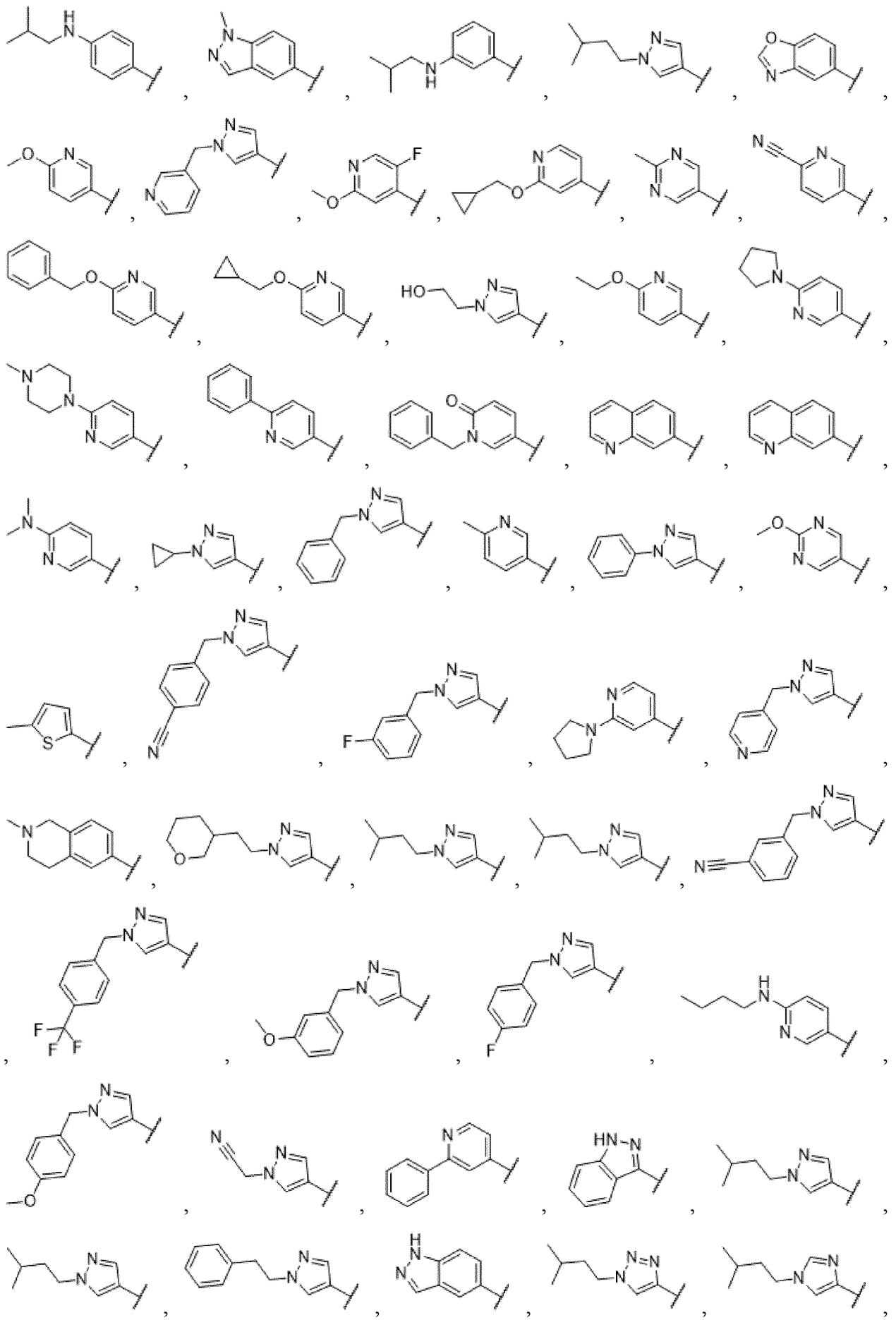


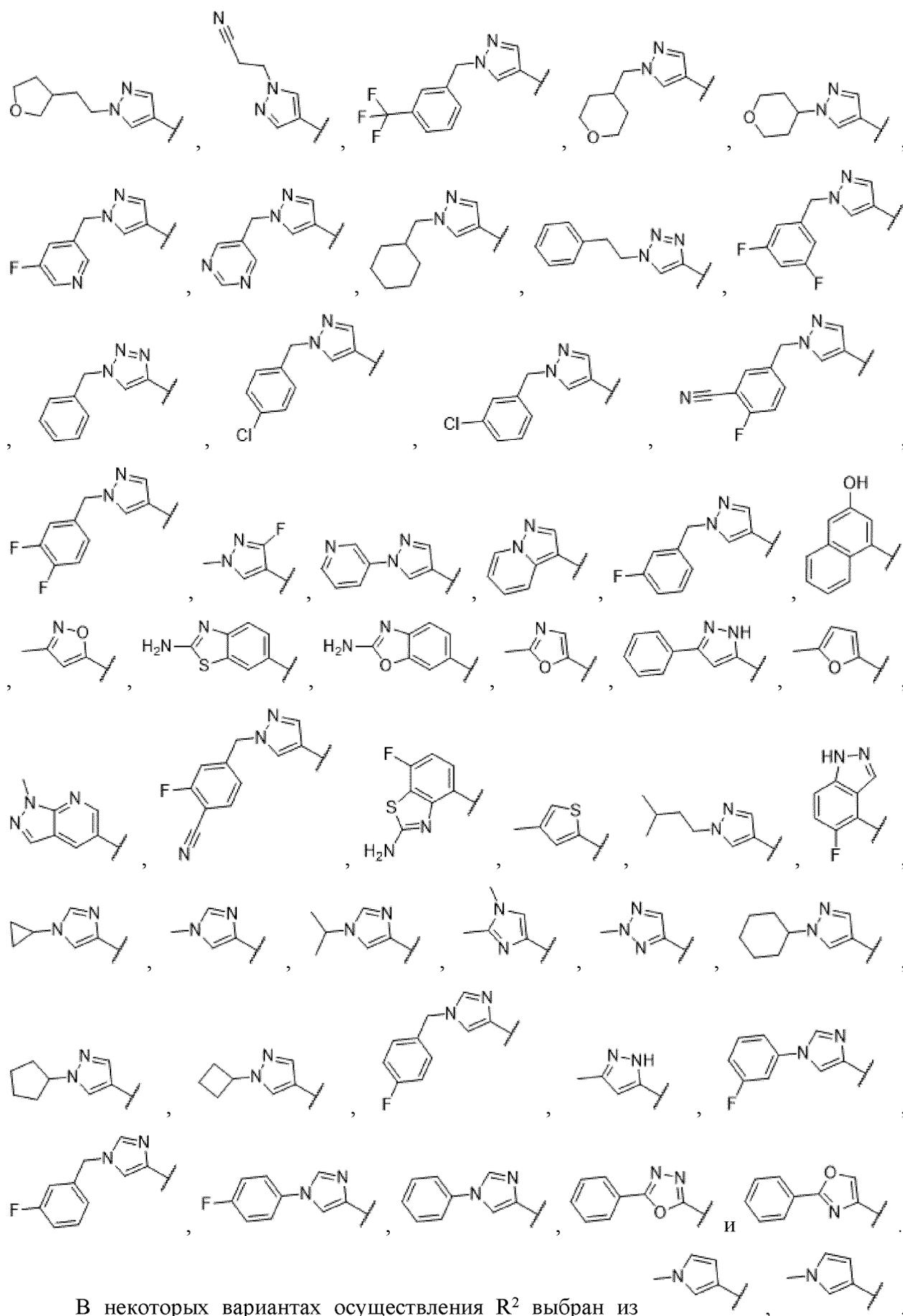
В некоторых вариантах осуществления  $R^2$  представляет собой

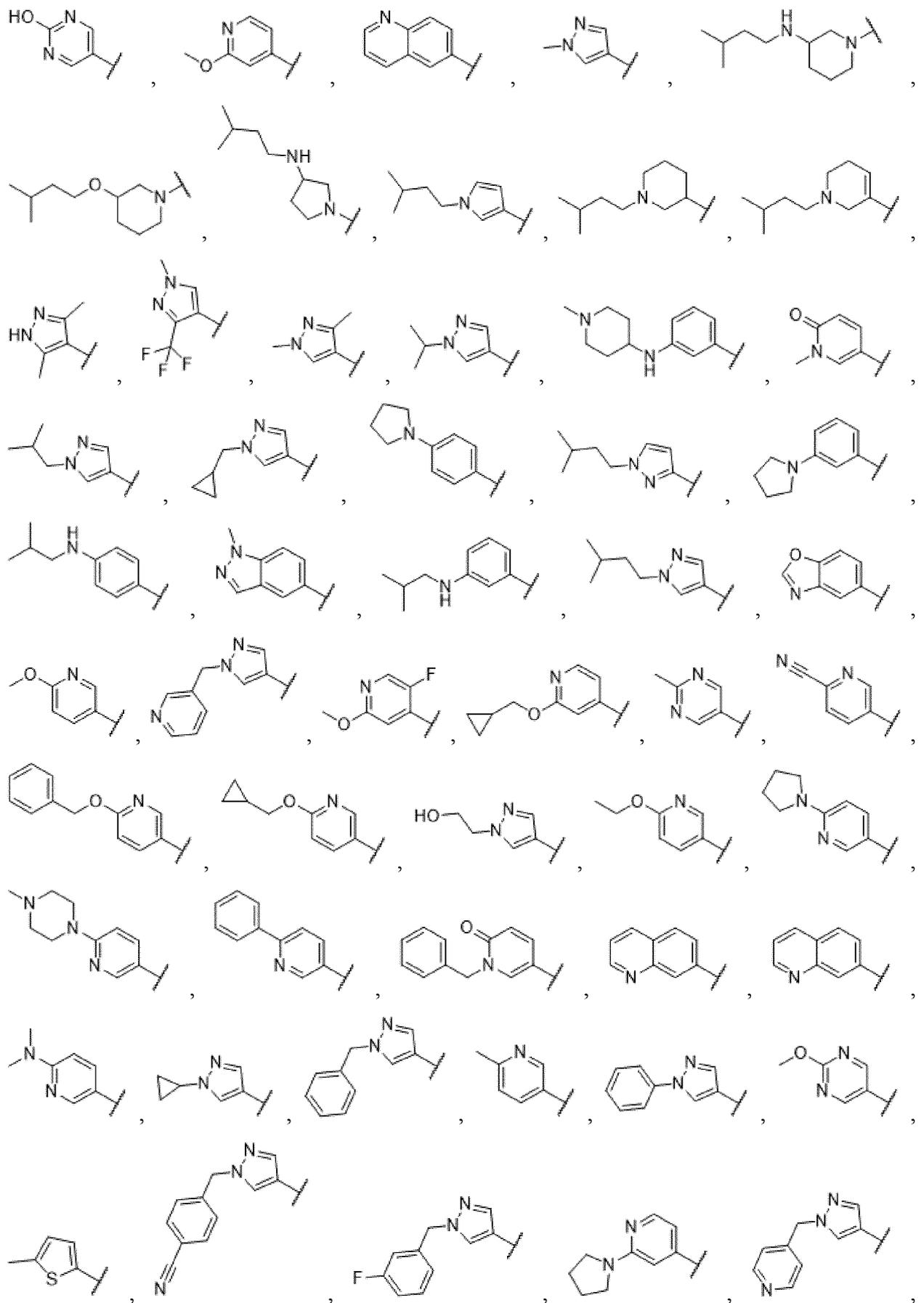
В некоторых вариантах осуществления  $R^{2b}$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2b}$  представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2b}$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2b}$  представляет собой  $N(R^{7b''})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{2b}$  представляет собой  $C(R^{7b})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{2b}$  представляет собой  $C(R^{7b})(R^{7b'})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой O. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой S. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой N. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой  $N(R^{7d''})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой  $C(R^{7d})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{2d}$  представляет собой  $C(R^{7d})(R^{7d'})$ .

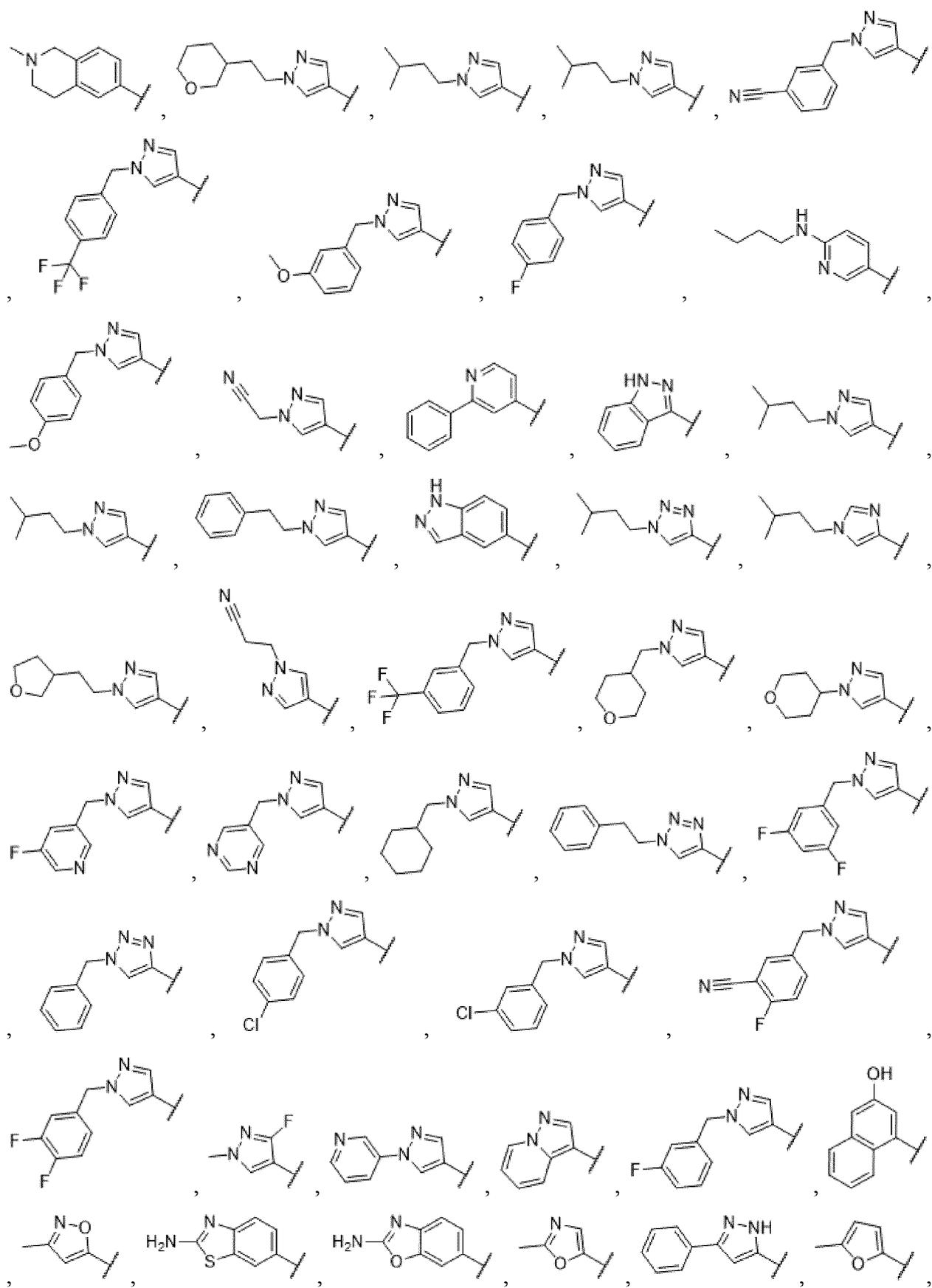
В некоторых вариантах осуществления  $R^{16}$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ , где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{16}$  независимо представляет собой  $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{16}$  независимо представляет собой  $-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)-R^{16c}$ , где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{16}$  независимо представляет собой  $-CH_2-OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{16}$  независимо представляет собой  $-CH_2-OP(O)(OH)(OH)$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^{16}$  независимо представляет собой  $-CH_2-OC(O)-R^{16c}$ .

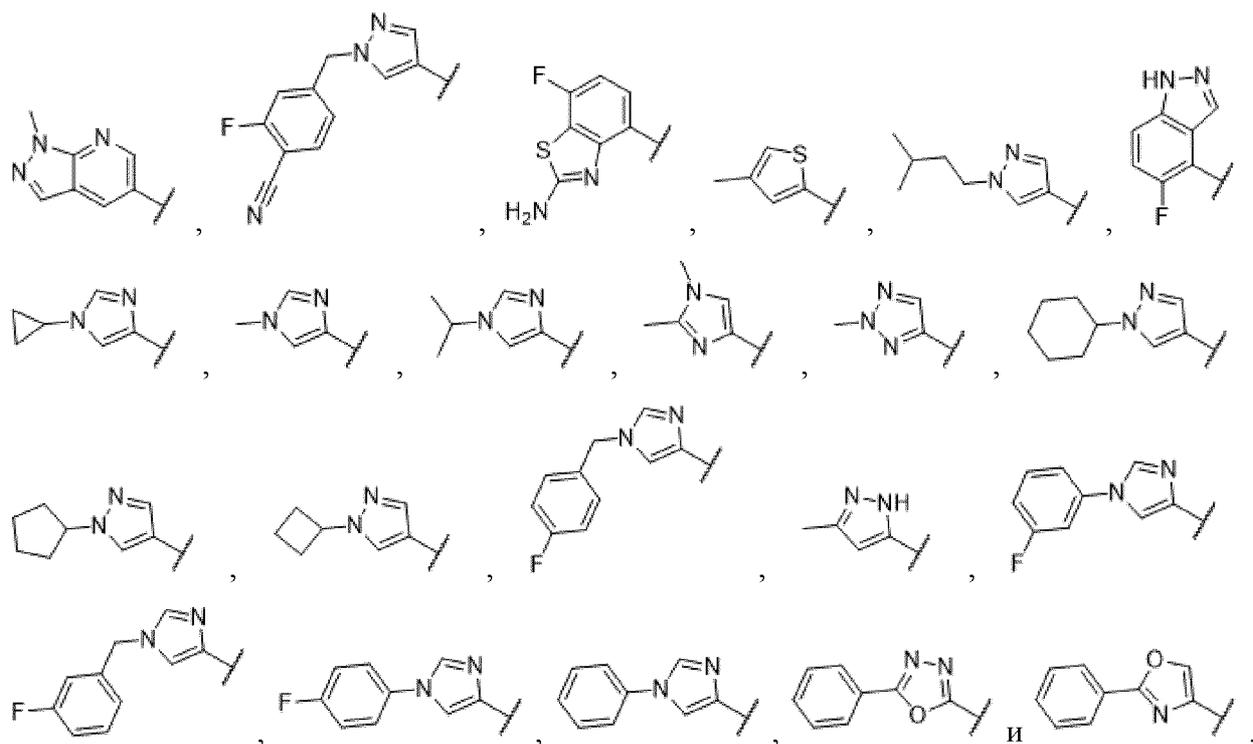












В вариантах осуществления  $R^6$  выбран из метила, -ОН, метокси,  $-NH(R^{12})$ ,  $-OR^{12}$ , пентила,  $-CF_3$ , изопропила, оксо, бутила,  $-CH_2$ -циклопропила, пирролидинила,  $-CN$ , пиперазинила, метилпиперазинила, фенила, бензила,  $-N(CH_3)_2$ , фторзамещенного фенила,  $CN$ -замещенного фенила,  $CF_3$ -замещенного фенила, метоксизамещенного фенила,  $-CH_2-CN$ , -этилфенила, этил- $CN$ , пиримидинила, фторзамещенного пиримидинила, циклогексила, галогензамещенного фенила, фтора, хлора, пиридила,  $-NH_2$ , циклопентила и циклобутила.

В вариантах осуществления  $R^6$  выбран из метила, -ОН, метокси,  $-NH(R^{12})$ ,  $-OR^{12}$ , пентила,  $-CF_3$ , изопропила, оксо, бутила,  $-CH_2$ -циклопропила, пирролидинила,  $-CN$ , пиперазинила, метилпиперазинила, фенила, бензила,  $-N(CH_3)_2$ , фторзамещенного фенила,  $CN$ -замещенного фенила,  $CF_3$ -замещенного фенила, метоксизамещенного фенила,  $-CH_2-CN$ , -этилфенила, этил- $CN$ , пиримидинила, фторзамещенного пиримидинила, циклогексила, галогензамещенного фенила, фтора, хлора, пиридила,  $-NH_2$ , циклопентила и циклобутила.

В вариантах осуществления  $R^7$  выбран из метила, -ОН, метокси,  $-NH(R^{12})$ ,  $-OR^{12}$ , пентила,  $-CF_3$ , изопропила, оксо, бутила,  $-CH_2$ -циклопропила, пирролидинила,  $-CN$ , пиперазинила, метилпиперазинила, фенила, бензила,  $-N(CH_3)_2$ , фторзамещенного фенила,  $CN$ -замещенного фенила,  $CF_3$ -замещенного фенила, метоксизамещенного фенила,  $-CH_2-CN$ , -этилфенила, этил- $CN$ , пиримидинила, фторзамещенного пиримидинила, циклогексила, галогензамещенного фенила, фтора, хлора, пиридила,  $-NH_2$ , циклопентила и циклобутила.

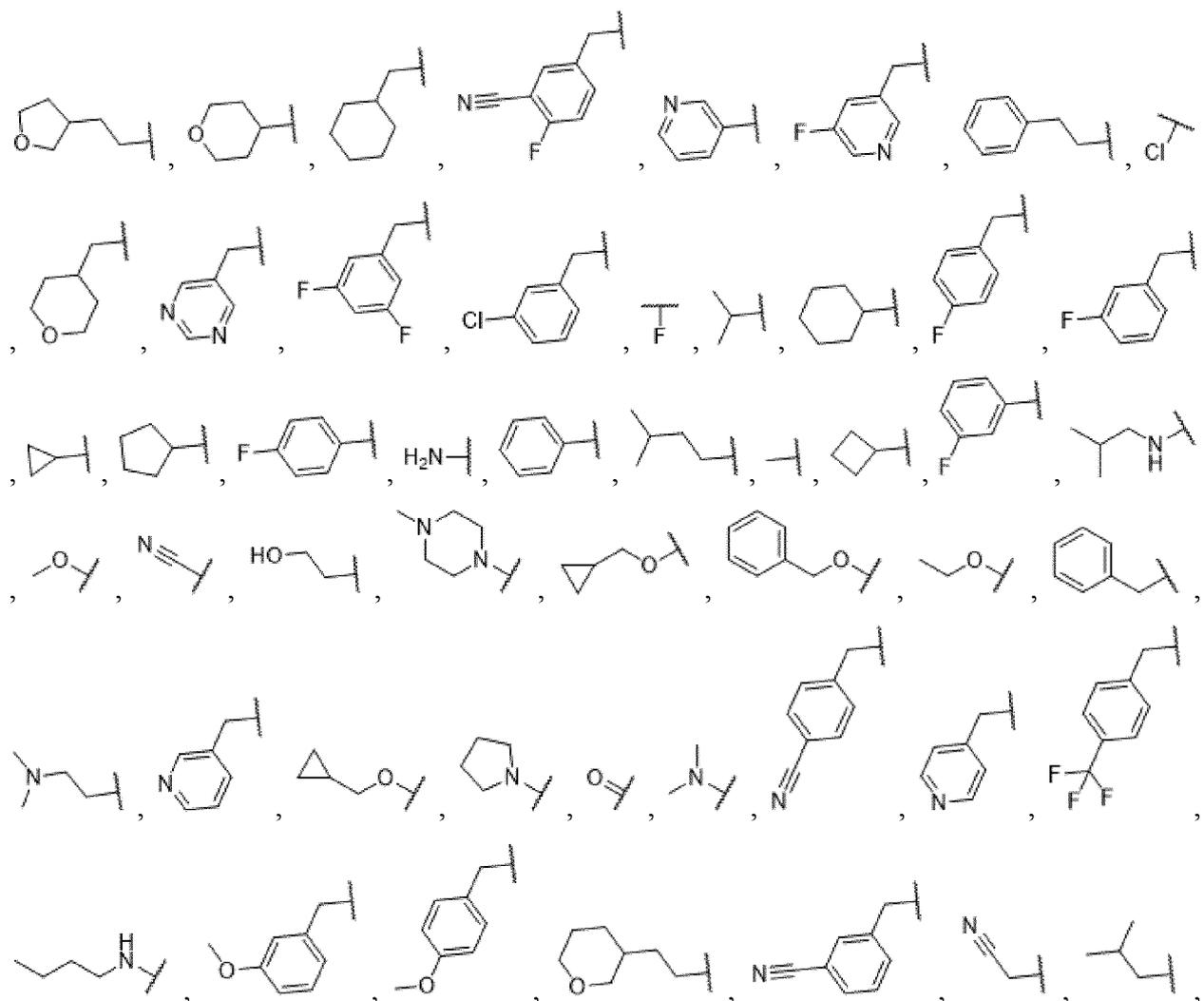
В вариантах осуществления  $R^7$  выбран из метила, -ОН, метокси,  $-NH(R^{12})$ ,  $-OR^{12}$ , пентила,  $-CF_3$ , изопропила, оксо, бутила,  $-CH_2$ -циклопропила, пирролидинила,  $-CN$ , пиперазинила, метилпиперазинила, фенила, бензила,  $-N(CH_3)_2$ , фторзамещенного фенила,

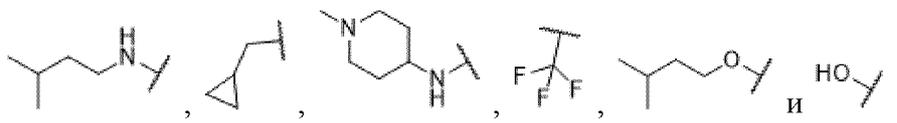
CN-замещенного фенила, CF<sub>3</sub>-замещенного фенила, метоксизамещенного фенила, -CH<sub>2</sub>-CN, -этилфенила, этил-CN, пиримидинила, фторзамещенного пиримидинила, циклогексила, галогензамещенного фенила, фтора, хлора, пиридила, -NH<sub>2</sub>, циклопентила и циклобутила.

В вариантах осуществления R<sup>6b</sup>, R<sup>6b'</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6c'</sup>, R<sup>6d</sup>, R<sup>6d'</sup>, R<sup>6e</sup>, R<sup>6b''</sup>, R<sup>6c''</sup>, R<sup>6d''</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7b'</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>7c'</sup>, R<sup>7d</sup>, R<sup>7d'</sup>, R<sup>7e</sup>, R<sup>7b''</sup>, R<sup>7c''</sup> и R<sup>7d''</sup> независимо выбраны из метила, -ОН, метокси, -NH(R<sup>12</sup>), -OR<sup>12</sup>, пентила, -CF<sub>3</sub>, изопропила, оксо, бутила, -CH<sub>2</sub>-циклопропила, пирролидинила, -CN, пиперазинила, метилпиперазинила, фенила, бензила, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, фторзамещенного фенила, CN-замещенного фенила, CF<sub>3</sub>-замещенного фенила, метоксизамещенного фенила, -CH<sub>2</sub>-CN, -этилфенила, этил-CN, пиримидинила, фторзамещенного пиримидинила, циклогексила, галогензамещенного фенила, фтора, хлора пиридила, -NH<sub>2</sub>, циклопентила и циклобутила.

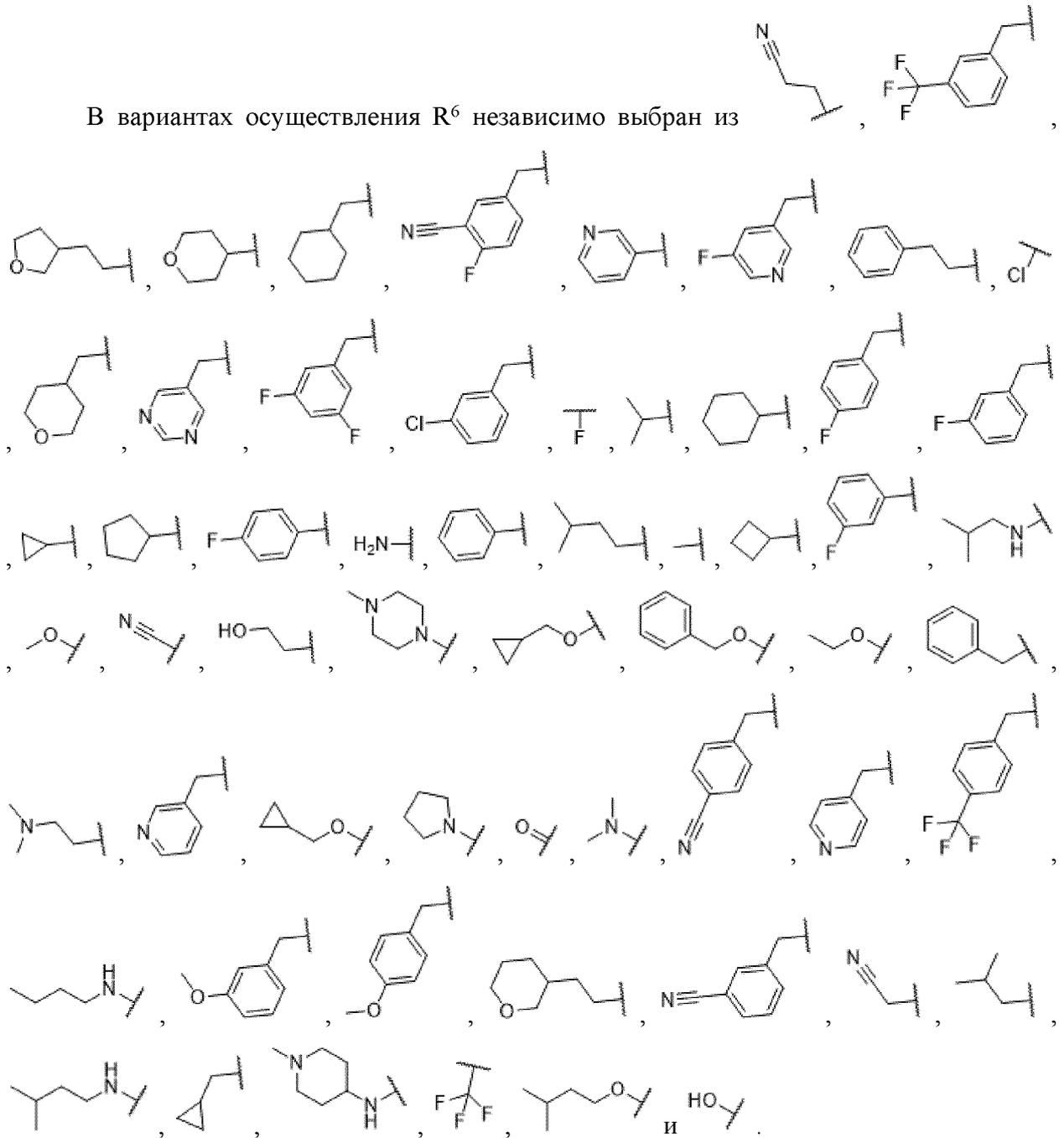
В вариантах осуществления R<sup>6b</sup>, R<sup>6b'</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6c'</sup>, R<sup>6d</sup>, R<sup>6d'</sup>, R<sup>6e</sup>, R<sup>6b''</sup>, R<sup>6c''</sup>, R<sup>6d''</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7b'</sup>,

R<sup>7c</sup>, R<sup>7c'</sup>, R<sup>7d</sup>, R<sup>7d'</sup>, R<sup>7e</sup>, R<sup>7b''</sup>, R<sup>7c''</sup> и R<sup>7d''</sup> независимо выбраны из

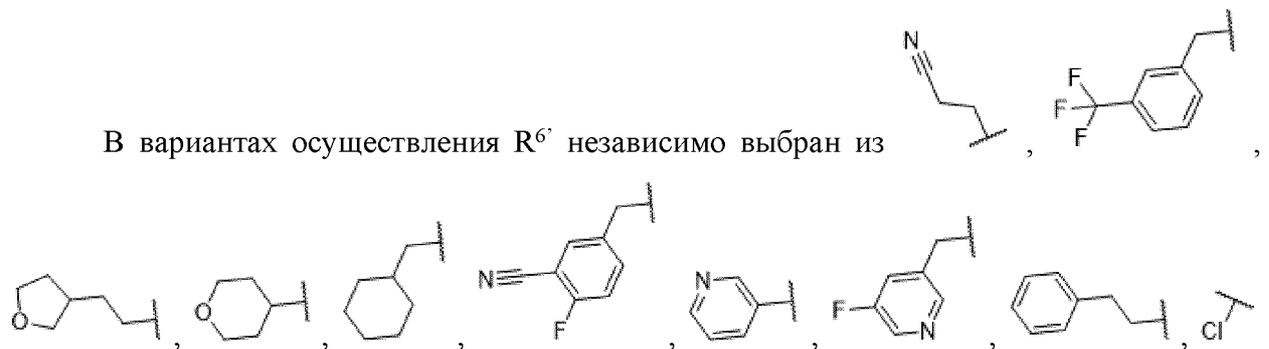


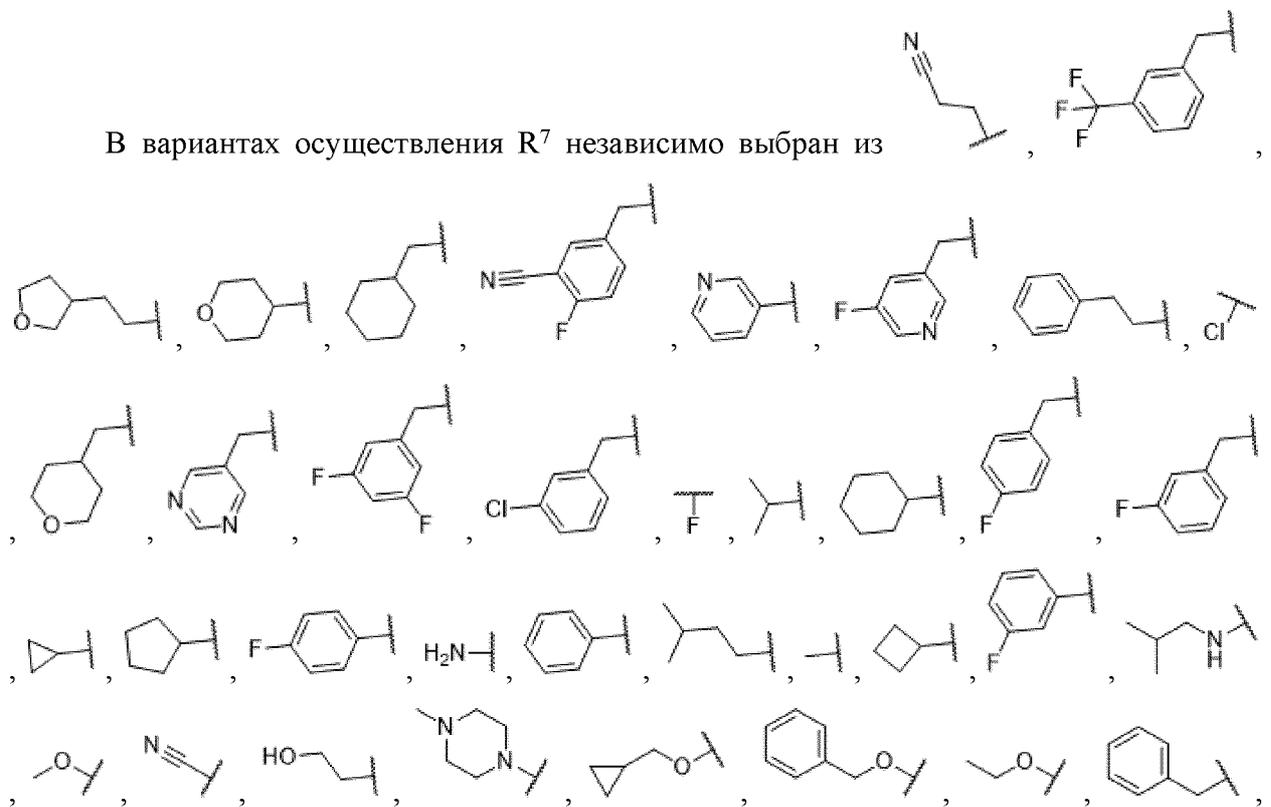
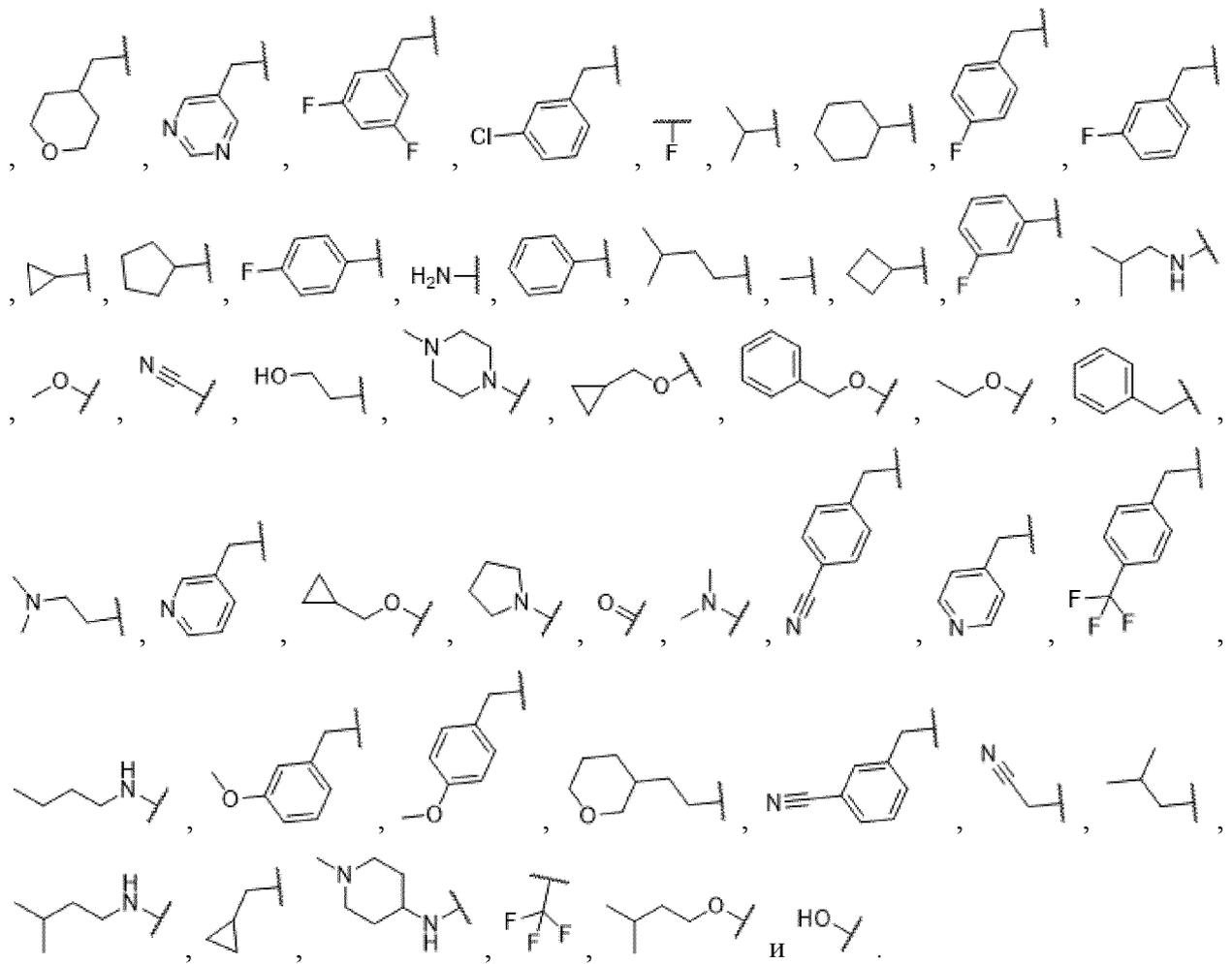


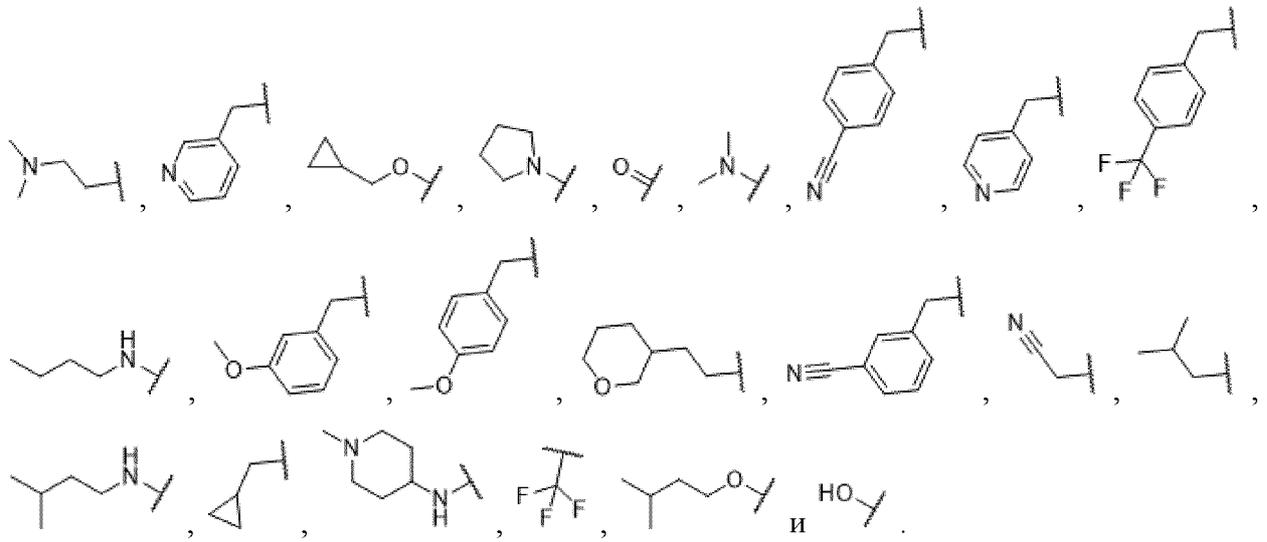
В вариантах осуществления  $R^6$  независимо выбран из



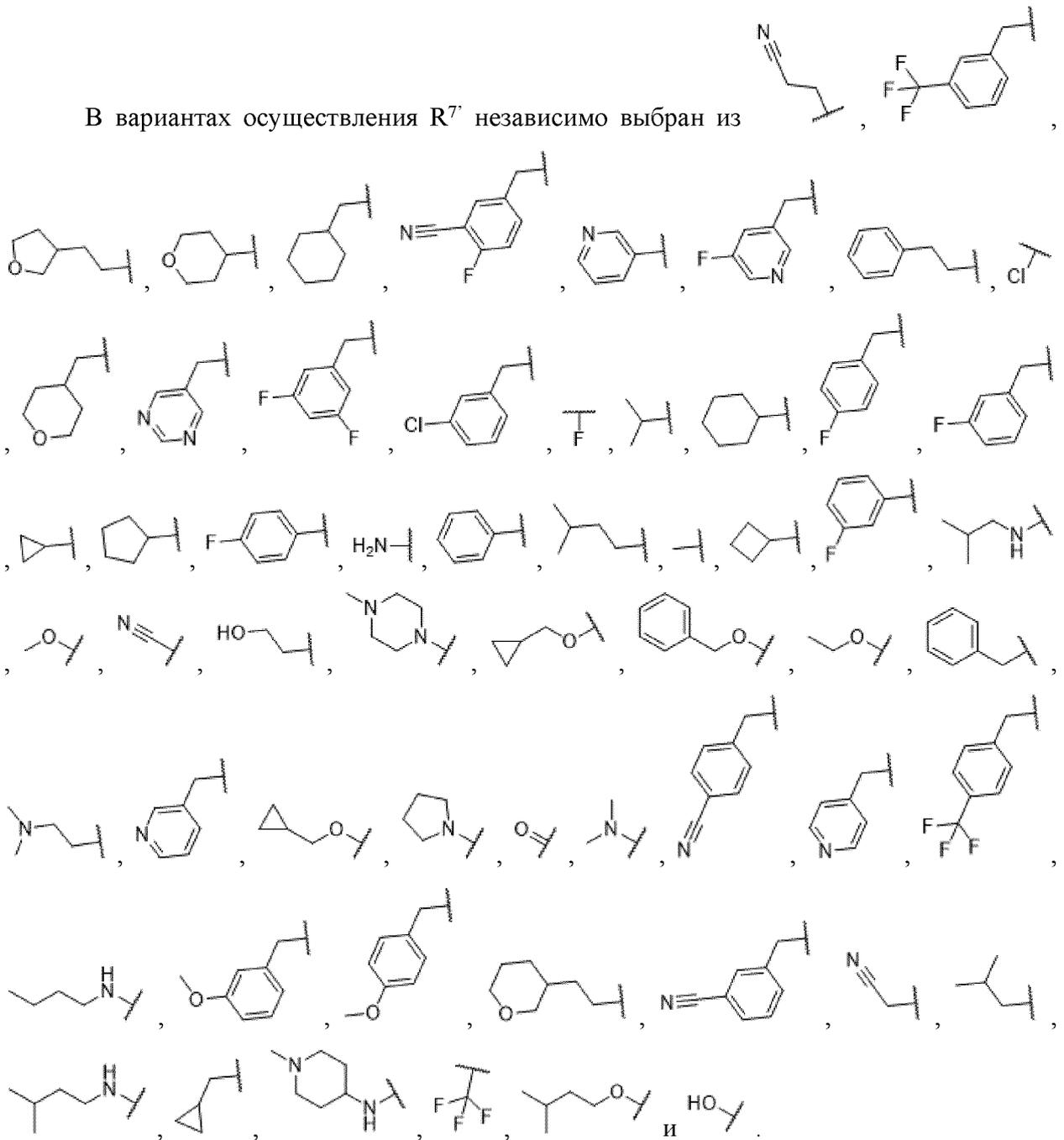
В вариантах осуществления  $R^6$  независимо выбран из



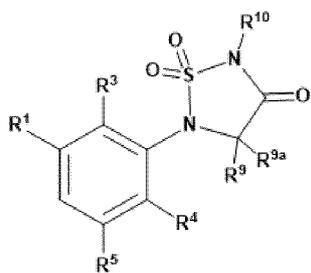




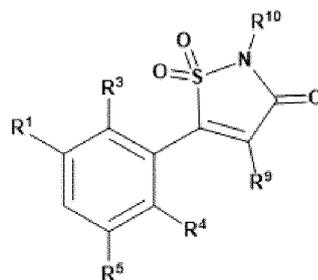
В вариантах осуществления R<sup>7</sup> независимо выбран из



В вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIa'):



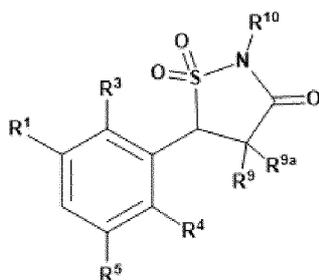
Формула (IIa'). В вариантах осуществления соединение



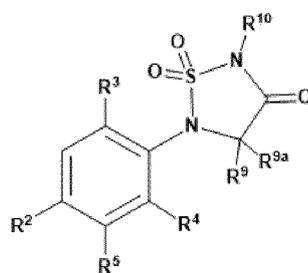
характеризуется структурой формулы (IIb'):

Формула (IIb'). В

вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIc'):



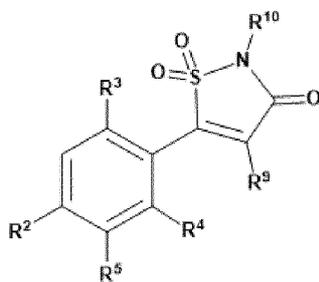
Формула (IIc'). В вариантах осуществления соединение



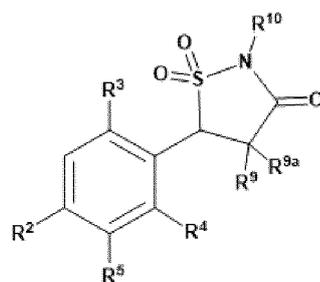
характеризуется структурой формулы (IIa''):

Формула (IIa''). В

вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIb''):



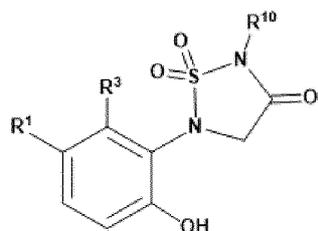
Формула (IIb''). В вариантах осуществления соединение



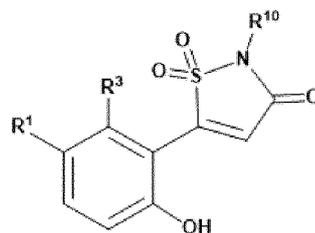
характеризуется структурой формулы (IIc''):

Формула (IIc''). В

вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IId):



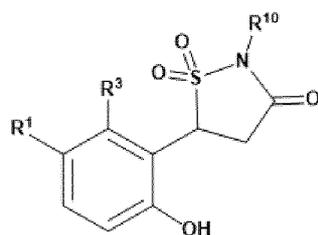
Формула (IId). В вариантах осуществления соединение



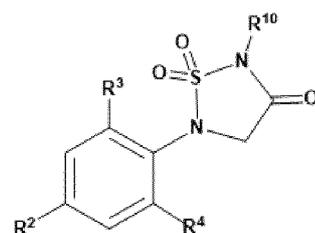
характеризуется структурой формулы (IIe):

Формула (IIe). В

вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIf):



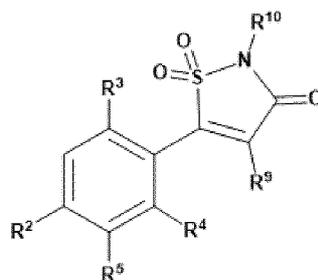
Формула (IIf). В вариантах осуществления соединение



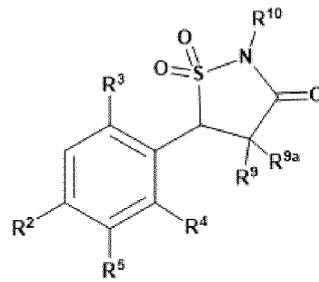
характеризуется структурой формулы (IIg):

Формула (IIg). В

вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (IIh):



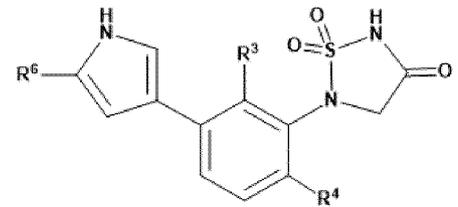
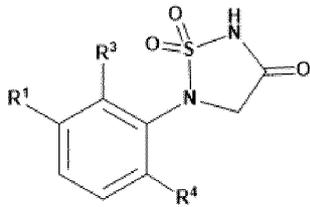
Формула (IIh). В вариантах осуществления соединение



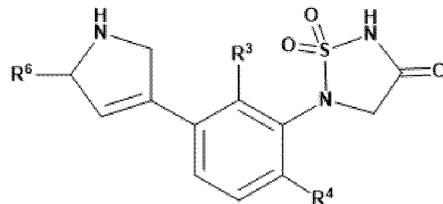
характеризуется структурой формулы (III):

Формула (III).

В вариантах осуществления соединения формулы (IIa) характеризуется структурой

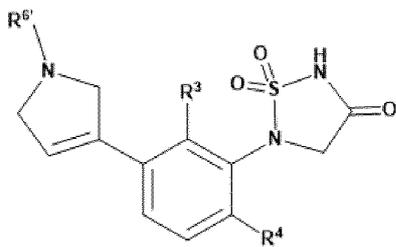


формулы (IIa-1), такой как

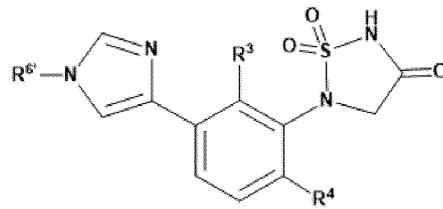


формула (IIa-2),

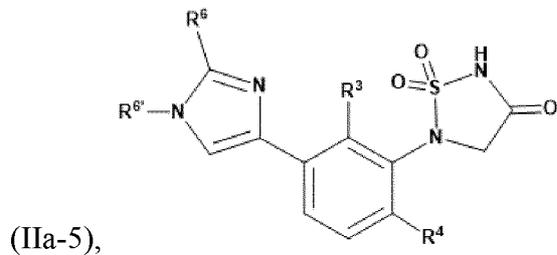
формула (IIa-3),



формула (IIa-4),

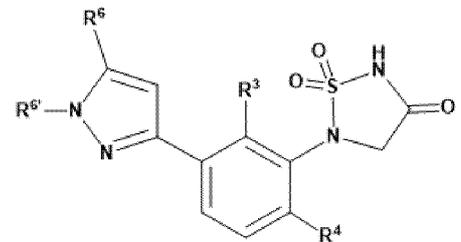


формула



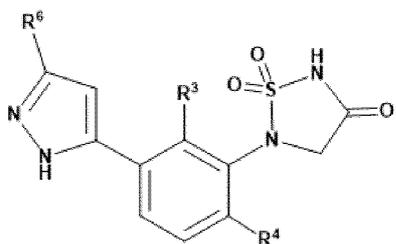
(IIa-5),

формула (IIa-6),

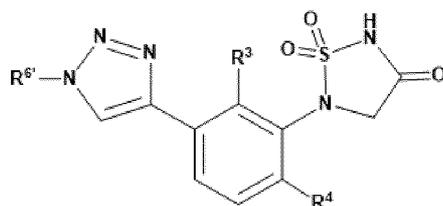


формула (IIa-7),

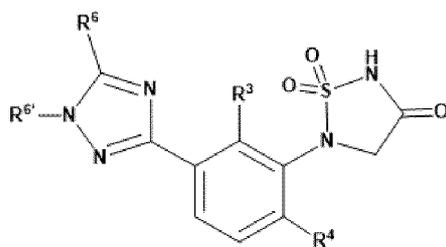
формула (IIa-8),



формула (IIa-9),



формула

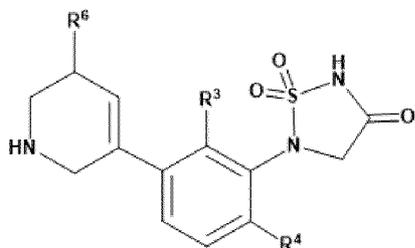


(Pa-10),

формула

(Pa-11)

или



формула (Pa-12), или его фармацевтически приемлемая соль

или сольват. В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-1). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-2). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-3). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-4). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-5). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-6). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-7). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-8). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-9). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-10). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-11). В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Pa) представляет собой соединение формулы (Pa-12).

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (Pa-1) R<sup>1</sup> выбран из C<sub>5-8</sub>циклоалкила, 5-8-членного гетероциклоалкила, C<sub>6</sub>арила и 5-6-членного гетероарила, где C<sub>5-8</sub>циклоалкил, 5-8-членный гетероциклоалкил, C<sub>6</sub>арил и 5-6-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>, где кольцевые гетероатомы 5-8-членного гетероциклоалкила и 5-6-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S. В некоторых вариантах осуществления C<sub>5-8</sub>циклоалкил является насыщенным. В некоторых вариантах осуществления C<sub>5-8</sub>циклоалкил является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления C<sub>5-8</sub>циклоалкил содержит одну двойную связь. В вариантах осуществления 5-8-членный гетероциклоалкил является

насыщенным. В некоторых вариантах осуществления 5-8-членный гетероциклоалкил является частично ненасыщенным. В некоторых вариантах осуществления 5-8-членный гетероциклоалкил содержит одну двойную связь. В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пирролинила, пиридинила, тетрагидропиридинила, пиперидинила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пирролинила, пиридинила, тетрагидропиридинила, пиперидинила и пиперазинила, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$  и  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил и  $C_{6-10}$ арил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ . В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{201}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  замещен  $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$ , таким как  $-C(NH)NH_2$  или  $-C(NH)NHCN$ .

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (IIa-1), (IIa-2), (IIa-3), (IIa-4), (IIa-5), (IIa-6), (IIa-7), (IIa-8), (IIa-9), (IIa-10), (IIa-11) или (IIa-12)  $R^3$  представляет собой галоген, такой как хлор или фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  выбран из галогена,  $-OH$  и  $C_{1-3}$  галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  выбран из галогена,  $-OH$  и  $-CHF_2$ . В вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой  $-OH$ .

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (IIa-1), (IIa-2), (IIa-3), (IIa-4), (IIa-5), (IIa-6), (IIa-7), (IIa-8), (IIa-9), (IIa-10), (IIa-11) или (IIa-12)  $R^6$  выбран из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ -,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ; и  $R^{6'}$  выбран из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^6$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-OR^{12}$  и  $-N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{3-10}$ циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ; и  $R^{6'}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-}$

алкенила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>15</sup> и -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил и C<sub>3-10</sub>циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>26</sup> независимо выбран из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>6</sub>арила, -OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>) и -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>1-6</sub>галогеналкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил и C<sub>6</sub>арил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>27</sup>; и каждый R<sup>27</sup> независимо выбран из оксо, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, -OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>) и -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>.

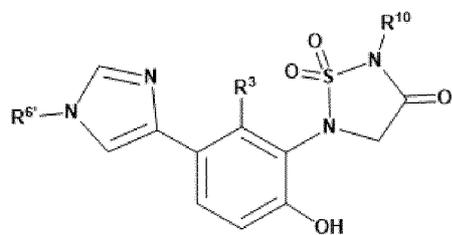
В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (Па-1), (Па-2), (Па-3), (Па-4), (Па-5), (Па-6), (Па-7), (Па-8), (Па-9), (Па-10), (Па-11) или (Па-12) R<sup>6</sup> выбран из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -ОН, -ОСН<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>, где C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, -(C<sub>1-6</sub>алкил)ОН, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>6</sub>арила, -O(C<sub>1-6</sub>алкил), -O(C<sub>1-6</sub>галогеналкил) и -C(O)NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6</sup> выбран из фтора, хлора, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>фторалкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -ОН, -ОСН<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>, где C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из фтора, хлора, -CN, C<sub>1-6</sub>фторалкила, -CH<sub>2</sub>ОН, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -ОСН<sub>3</sub>, -ОСН<sub>2</sub>F, -ОСНF<sub>2</sub>, -ОCF<sub>3</sub> и -C(O)NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6</sup> представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub> алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>фторалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6</sup> представляет собой -ОН. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6</sup> представляет собой -ОСН<sub>3</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6</sup> представляет собой -NH<sub>2</sub>.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (Па-1), (Па-2), (Па-3), (Па-4), (Па-5), (Па-6), (Па-7), (Па-8), (Па-9), (Па-10), (Па-11) или (Па-12) R<sup>6'</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, -C(O)O(C<sub>1-6</sub>алкил), -C(O)(C<sub>3-6</sub>циклоалкил) и -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкил), где C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>галогеналкила, -(C<sub>1-6</sub>алкил)ОН, C<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>6</sub>арила, -O(C<sub>1-6</sub>алкил), -O(C<sub>1-6</sub>галогеналкил) и -C(O)NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6'</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>фторалкила и C<sub>3-6</sub>циклоалкила, где C<sub>1-6</sub>алкил и C<sub>3-6</sub>циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из фтора, хлора, -CN и C<sub>1-6</sub>галогеналкила. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6'</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6'</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6'</sup> представляет собой C<sub>3-6</sub>циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления R<sup>6'</sup> представляет собой -C(O)O(C<sub>1-6</sub>алкил). В некоторых вариантах осуществления R<sup>6'</sup> представляет собой -C(O)(C<sub>3-6</sub>циклоалкил). В некоторых вариантах осуществления R<sup>6'</sup> представляет собой -SO<sub>2</sub>(C<sub>1-6</sub>алкил). В некоторых вариантах осуществления R<sup>6'</sup> представляет собой -C(NR<sup>14</sup>)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), такой как -C(NH)NH<sub>2</sub> или -

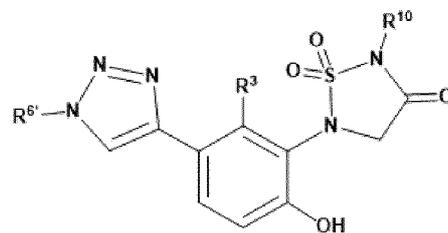
C(NH)NHCN.

В некоторых вариантах осуществления для соединения формулы (Па-1), (Па-2), (Па-3), (Па-4), (Па-5), (Па-6), (Па-7), (Па-8), (Па-9), (Па-10), (Па-11) или (Па-12)  $R^3$  представляет собой галоген;  $R^4$  выбран из галогена, -ОН и  $C_{1-3}$  галогеналкила;  $R^6$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, -ОН, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>, где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ галогеналкила, -( $C_{1-6}$ алкил)ОН,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_6$ арила, -O( $C_{1-6}$ алкил), -O( $C_{1-6}$ галогеналкил) и -C(O)NH<sub>2</sub>; и  $R^{6'}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, -C(O)O( $C_{1-6}$ алкил), -C(O)( $C_{3-6}$ циклоалкил) и -SO<sub>2</sub>( $C_{1-6}$ алкил), где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ галогеналкила, -( $C_{1-6}$ алкил)ОН,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_6$ арила, -O( $C_{1-6}$ алкил), -O( $C_{1-6}$ галогеналкил) и -C(O)NH<sub>2</sub>. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой фтор;  $R^4$  представляет собой -ОН;  $R^6$  выбран из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, -ОН, -OCH<sub>3</sub> и -NH<sub>2</sub>, где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ галогеналкила, -( $C_{1-6}$ алкил)ОН,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_6$ арила, -O( $C_{1-6}$ алкил), -O( $C_{1-6}$ галогеналкил) и -C(O)NH<sub>2</sub>; и  $R^{6'}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{3-6}$ циклоалкила, -C(O)O( $C_{1-6}$ алкил), -C(O)( $C_{3-6}$ циклоалкил) и -SO<sub>2</sub>( $C_{1-6}$ алкил), где  $C_{1-6}$ алкил и  $C_{3-6}$ циклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ галогеналкила, -( $C_{1-6}$ алкил)ОН,  $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_6$ арила, -O( $C_{1-6}$ алкил), -O( $C_{1-6}$ галогеналкил) и -C(O)NH<sub>2</sub>.

В вариантах осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Pd<sup>1</sup>):



Формула (Pd<sup>1</sup>). В вариантах осуществления соединение



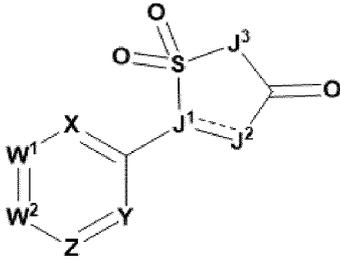
Формула

характеризуется структурой формулы (Pd<sup>2</sup>):

(Pd<sup>2</sup>). В вариантах осуществления формулы Pd<sup>1</sup>  $R^3$  представляет собой F. В вариантах осуществления формулы Pd<sup>1</sup>  $R^3$  представляет собой Cl. В вариантах осуществления формулы Pd<sup>1</sup>  $R^{10}$  представляет собой H. В вариантах осуществления формулы Pd<sup>2</sup>  $R^3$  представляет собой F. В вариантах осуществления формулы Pd<sup>2</sup>  $R^3$  представляет собой Cl. В вариантах осуществления формулы Pd<sup>2</sup>  $R^{10}$  представляет собой H. В вариантах осуществления формулы Pd<sup>1</sup>  $R^{6'}$  представляет собой -CH<sub>2</sub>-фенил-(R<sup>27</sup>)<sub>0,3</sub>. В вариантах

осуществления формулы IIд'' R<sup>6'</sup> представляет собой -CH<sub>2</sub>-фенил-(R<sup>27</sup>)<sub>0-3</sub>. В вариантах осуществления R<sup>27</sup> независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления R<sup>27</sup> независимо представляет собой -CN. В вариантах осуществления R<sup>27</sup> независимо представляет собой метил. В вариантах осуществления R<sup>27</sup> независимо представляет собой этил. В вариантах осуществления R<sup>27</sup> независимо представляет собой CF<sub>3</sub>. В вариантах осуществления R<sup>27</sup> независимо представляет собой -NH<sub>2</sub>.

В аспекте представлено соединение формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (VIII);

где:

или: W<sup>1</sup> представляет собой C(R<sup>1</sup>) и W<sup>2</sup> представляет собой C(R<sup>2a</sup>) или N; или W<sup>1</sup> представляет собой C(R<sup>1a</sup>) или N и W<sup>2</sup> представляет собой C(R<sup>2</sup>);

R<sup>1</sup> выбран из C<sub>5-12</sub>циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила, где C<sub>5-12</sub>циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-12</sub>арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>, где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

R<sup>1a</sup> выбран из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил и C<sub>2-6</sub>алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из C<sub>5-12</sub>циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила, где C<sub>5-12</sub>циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-12</sub>арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup> и R<sup>7'</sup>, где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

R<sup>2a</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил и C<sub>2-6</sub>алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20b</sup>;

X представляет собой N или C(R<sup>3</sup>);

Y представляет собой N или C(R<sup>4</sup>);

Z представляет собой N или C(R<sup>5</sup>);

R<sup>3</sup> выбран из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20c</sup>;

R<sup>4</sup> выбран из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20d</sup>;

R<sup>5</sup> выбран из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20e</sup>;

каждый R<sup>6</sup> и R<sup>7</sup> независимо выбран из галогена, оксо, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>;

каждый R<sup>6'</sup> и R<sup>7'</sup> независимо выбран из -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-</sub>

9гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>;

J<sup>1</sup> представляет собой N, C или C(R<sup>8</sup>);

J<sup>2</sup> представляет собой N, N(R<sup>9</sup>), C(R<sup>9</sup>), C(R<sup>9</sup>)(R<sup>9a</sup>) или C(O);

J<sup>3</sup> представляет собой N(R<sup>10</sup>) или C(R<sup>10</sup>)(R<sup>10a</sup>);

R<sup>8</sup> выбран из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20h</sup>;

R<sup>9</sup> и R<sup>9a</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20i</sup>; или R<sup>9</sup> и R<sup>9a</sup> объединены 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 одним, двумя или тремя R<sup>20i</sup>;

R<sup>10</sup> и R<sup>10a</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, -R<sup>16</sup>, -OR<sup>16</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>16</sup>), -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20j</sup>; или R<sup>10</sup> и R<sup>10a</sup> объединены 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 одним, двумя или тремя R<sup>20j</sup>;

каждый R<sup>12</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, -CH<sub>2</sub>-C<sub>3-10</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 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>3-10</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 и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20k</sup>;

каждый R<sup>13</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила и C<sub>1-6</sub>галогеналкила; или R<sup>12</sup>

и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20m}$ ;

каждый  $R^{16}$  независимо выбран из  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$  и  $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ ; где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ; или  $-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)-R^{16c}$ , где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ;

каждый  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

$R^{16c}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

каждый  $R^{20a}$ ,  $R^{20b}$ ,  $R^{20c}$ ,  $R^{20d}$ ,  $R^{20e}$ ,  $R^{20f}$ ,  $R^{20h}$ ,  $R^{20i}$ ,  $R^{20j}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$ ,  $R^{20m}$ ,  $R^{20n}$  и  $R^{20o}$  независимо выбран из оксо,  $-CN$ , галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

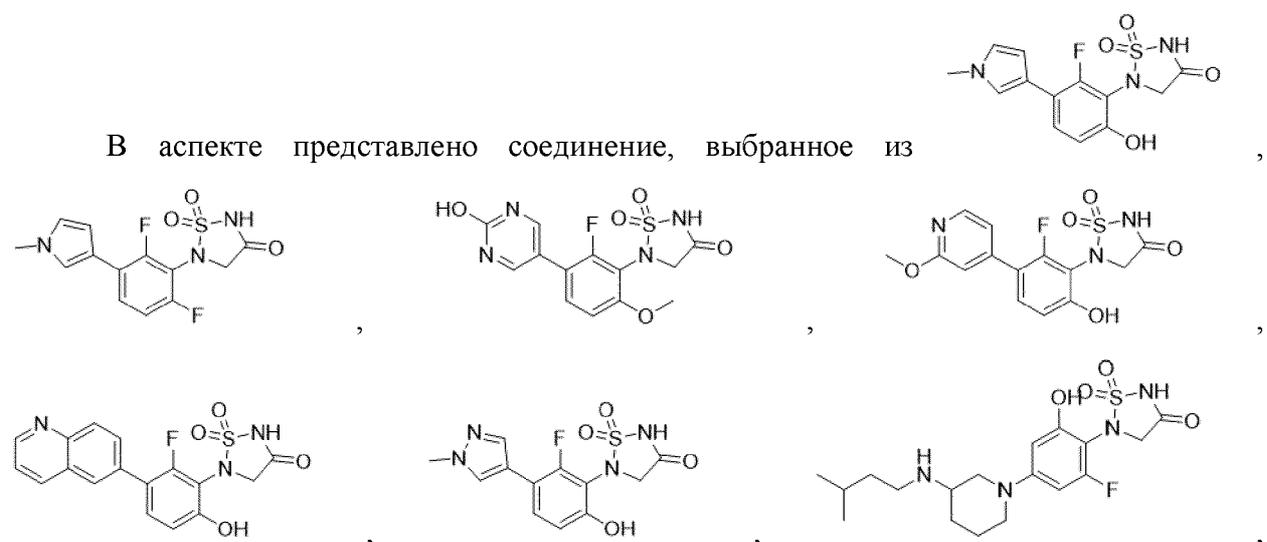
каждый  $R^{24}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

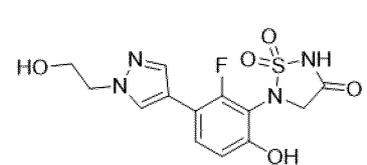
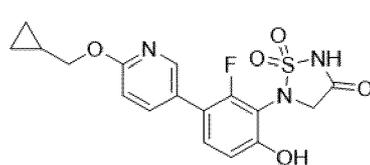
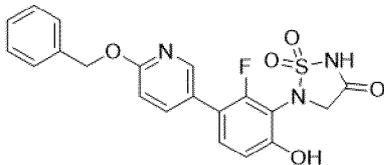
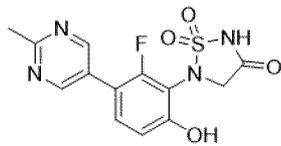
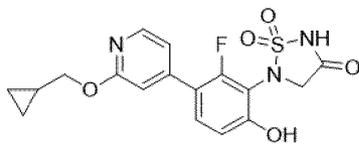
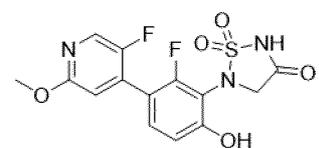
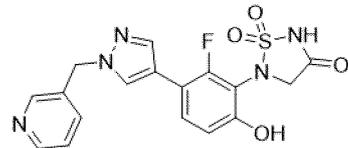
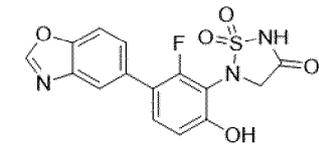
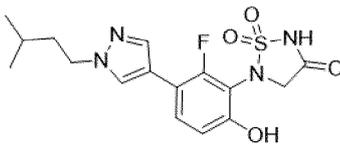
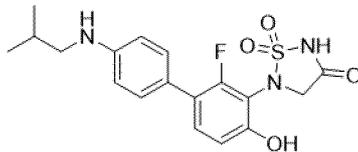
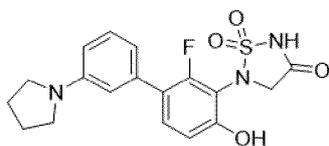
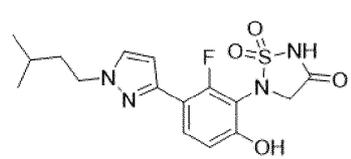
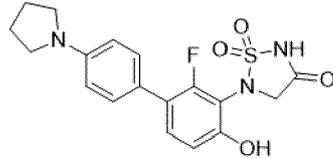
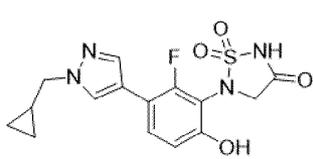
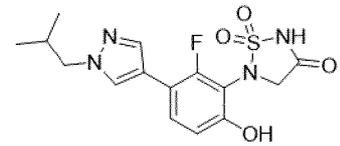
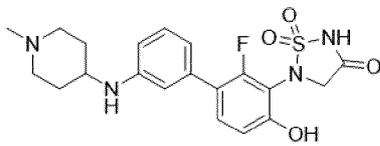
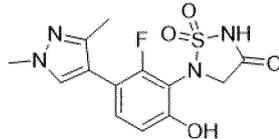
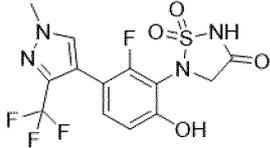
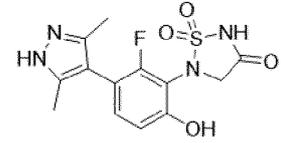
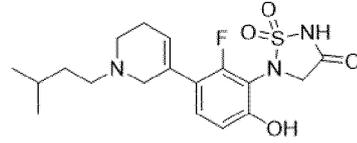
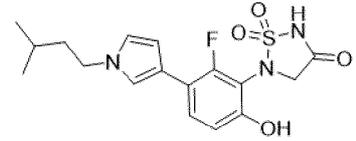
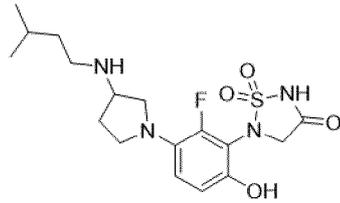
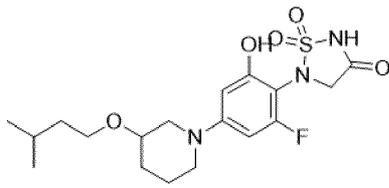
каждый  $R^{25}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

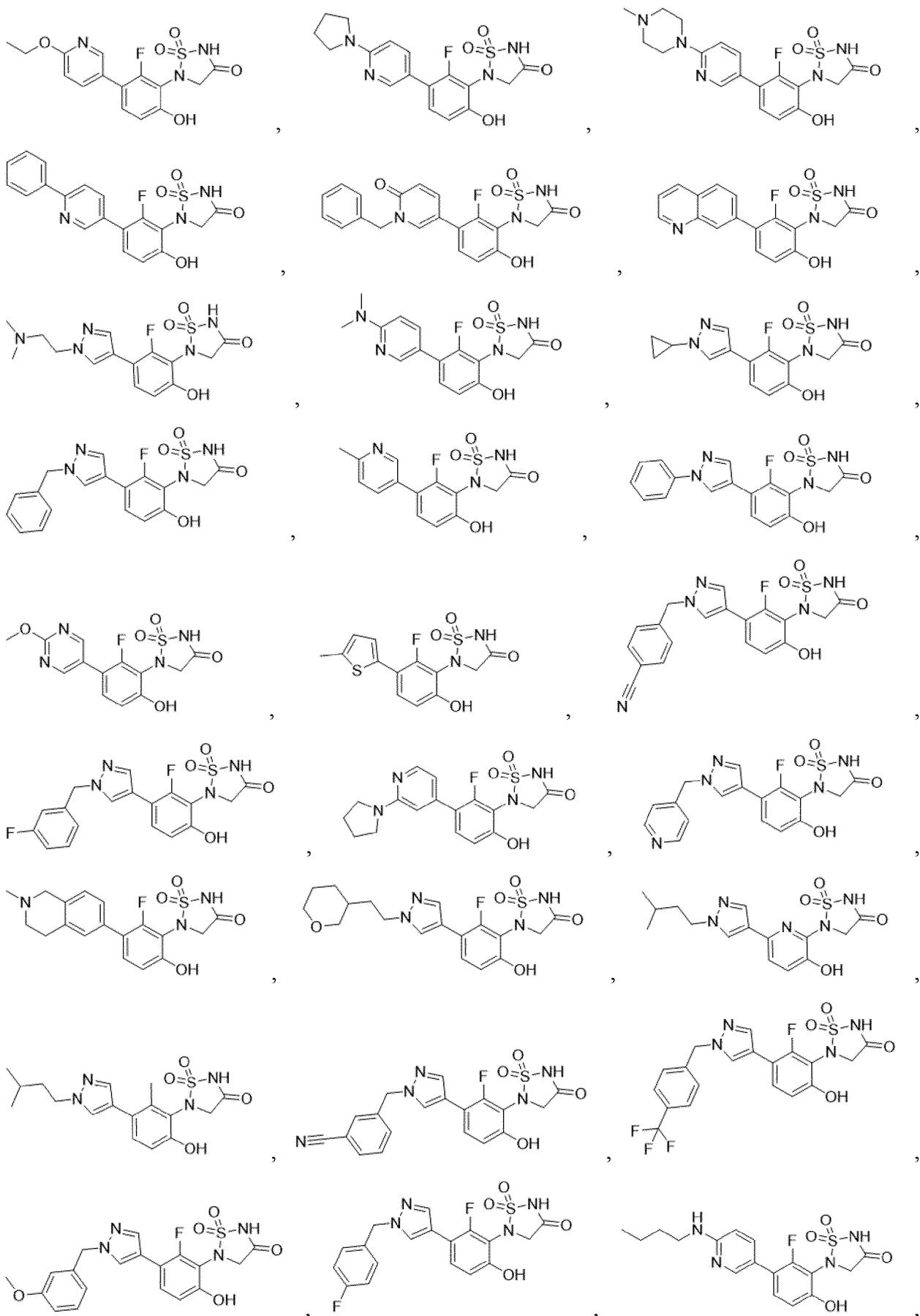
каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ;

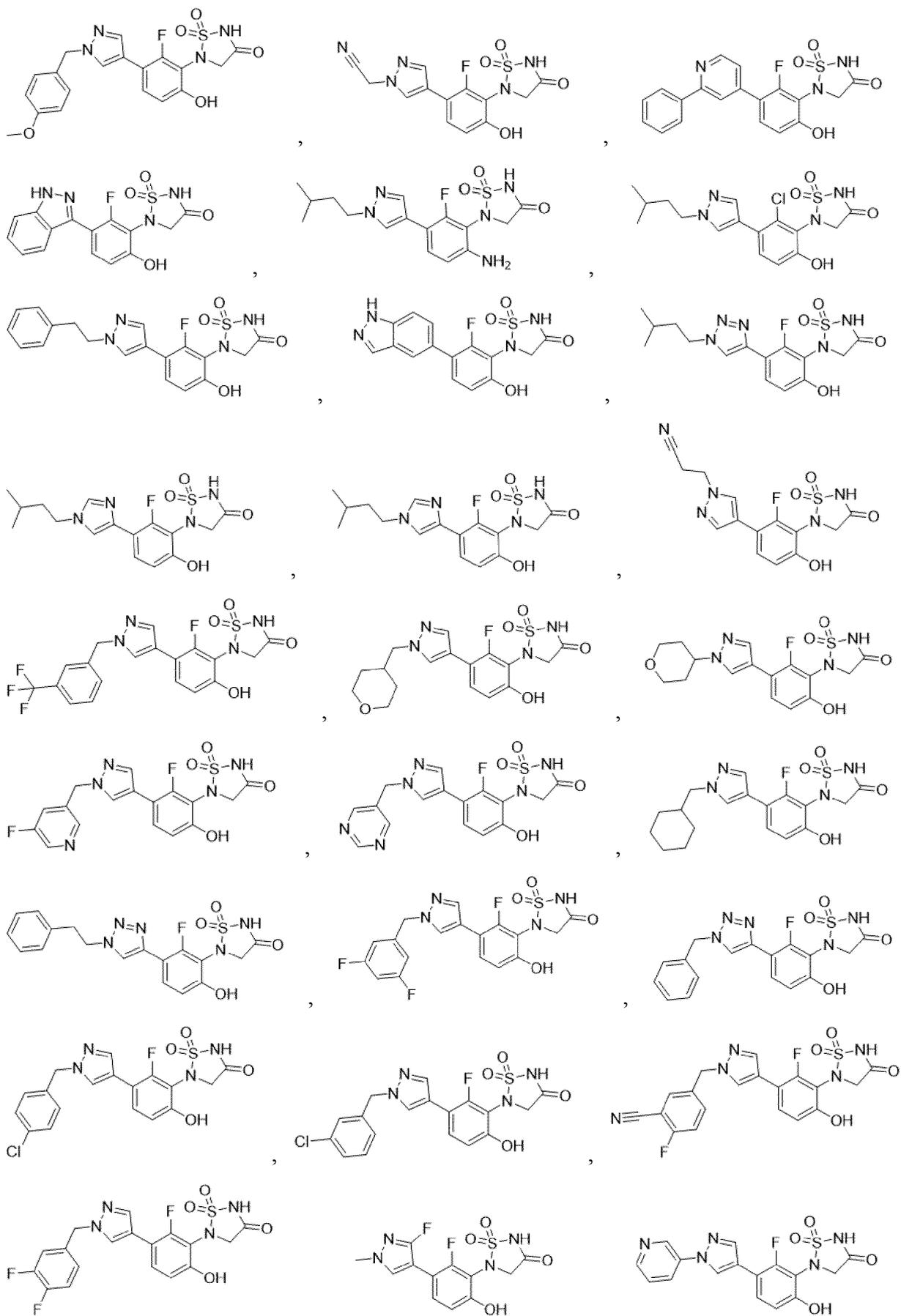
каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

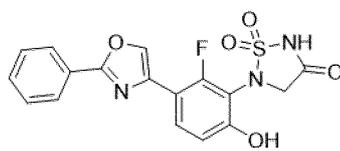
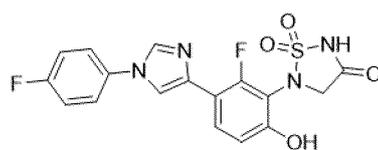
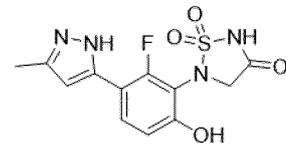
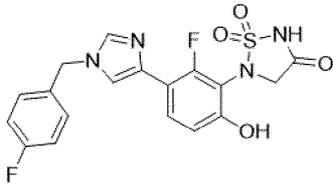
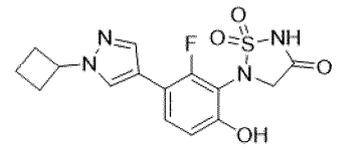
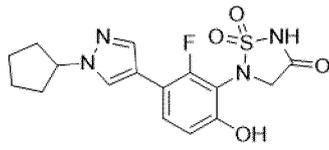
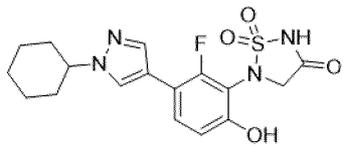
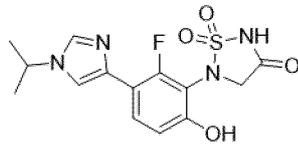
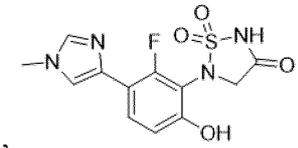
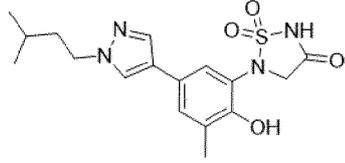
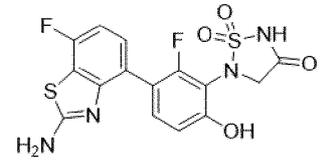
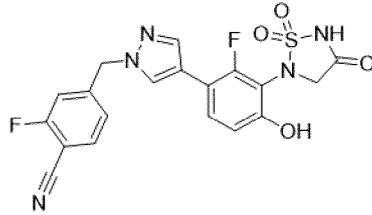
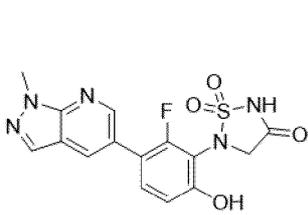
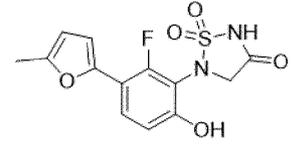
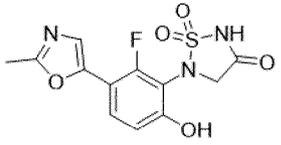
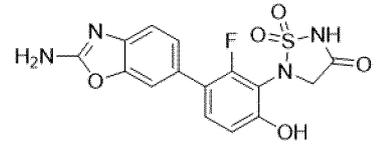
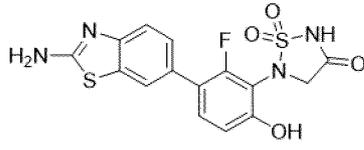
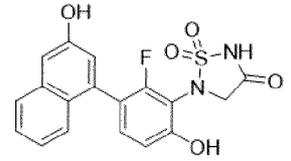
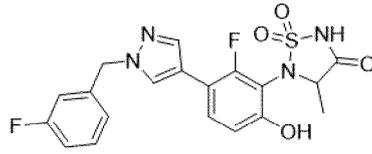
----- обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

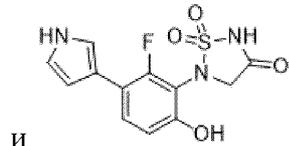
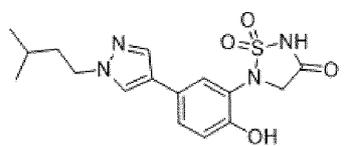
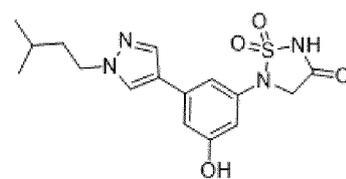
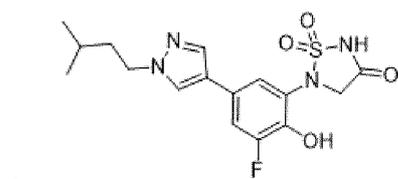
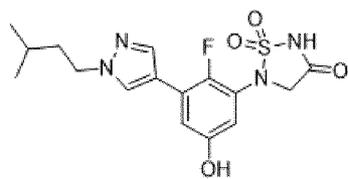






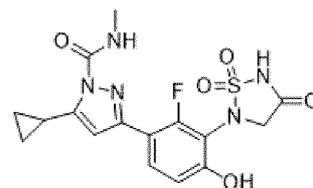




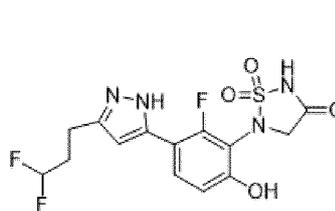
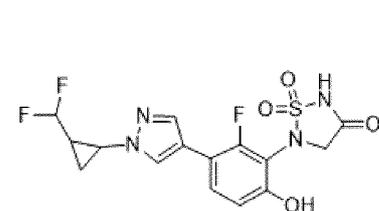
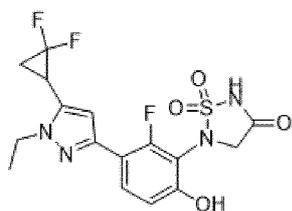
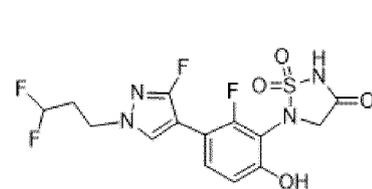
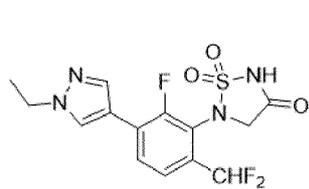
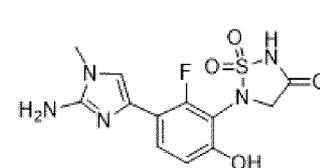
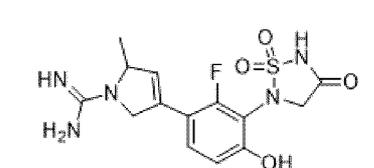
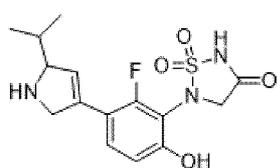
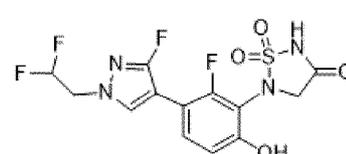
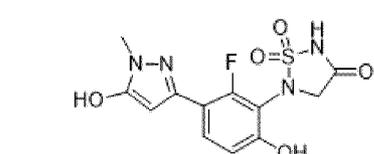
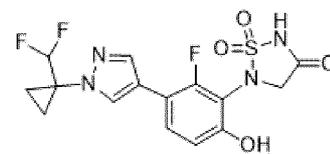
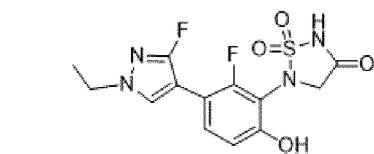
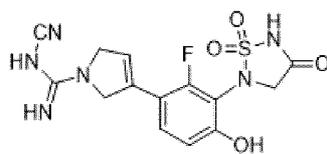
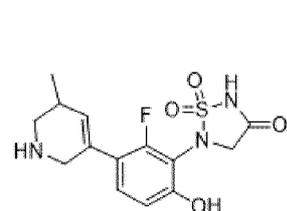
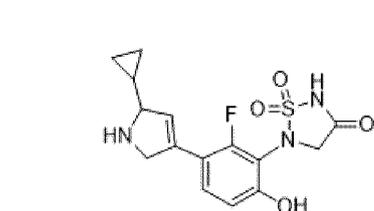
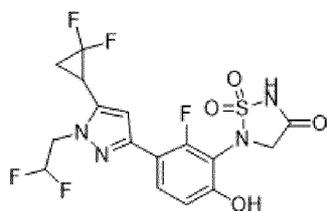


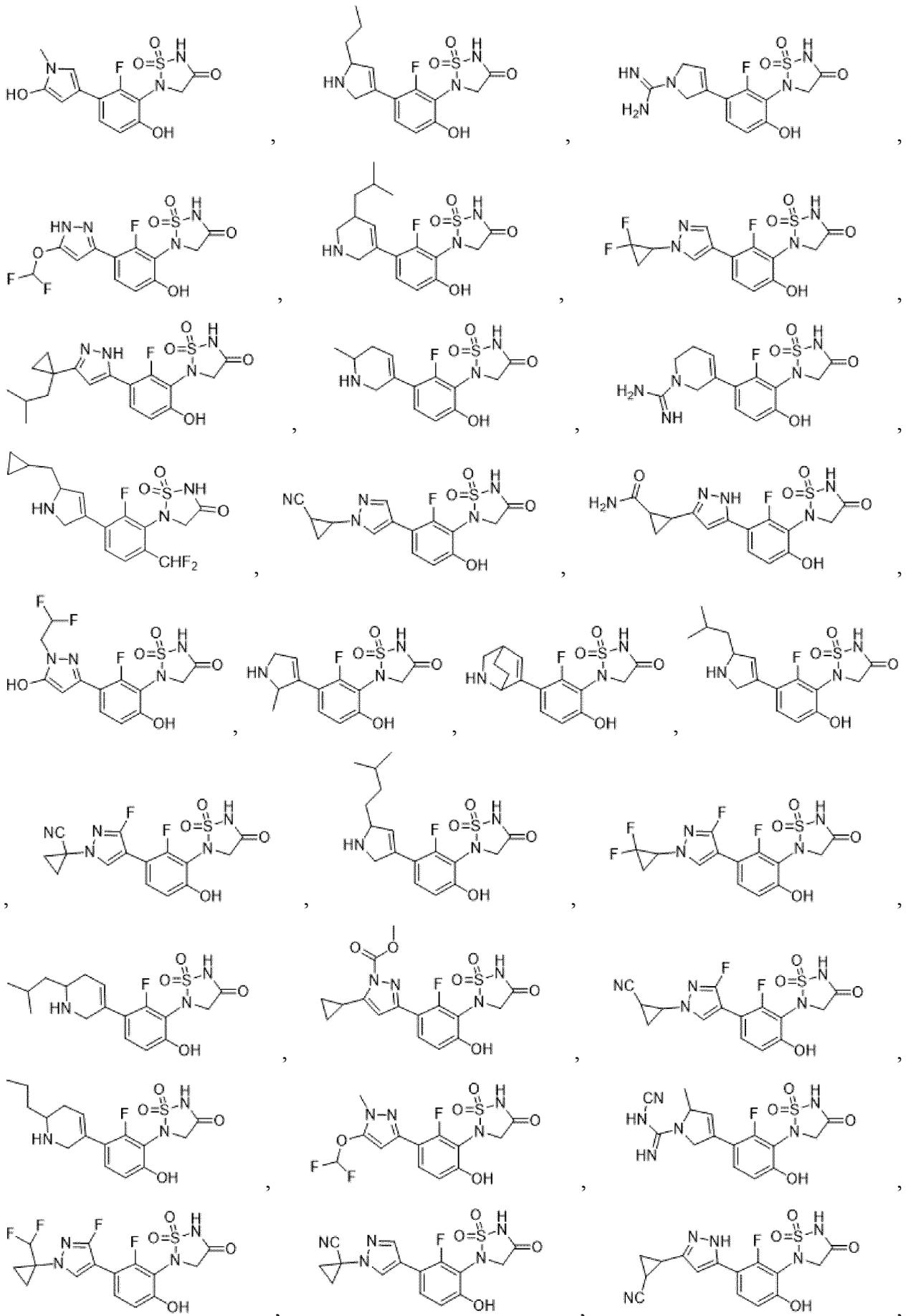
, или его фармацевтически приемлемая соль

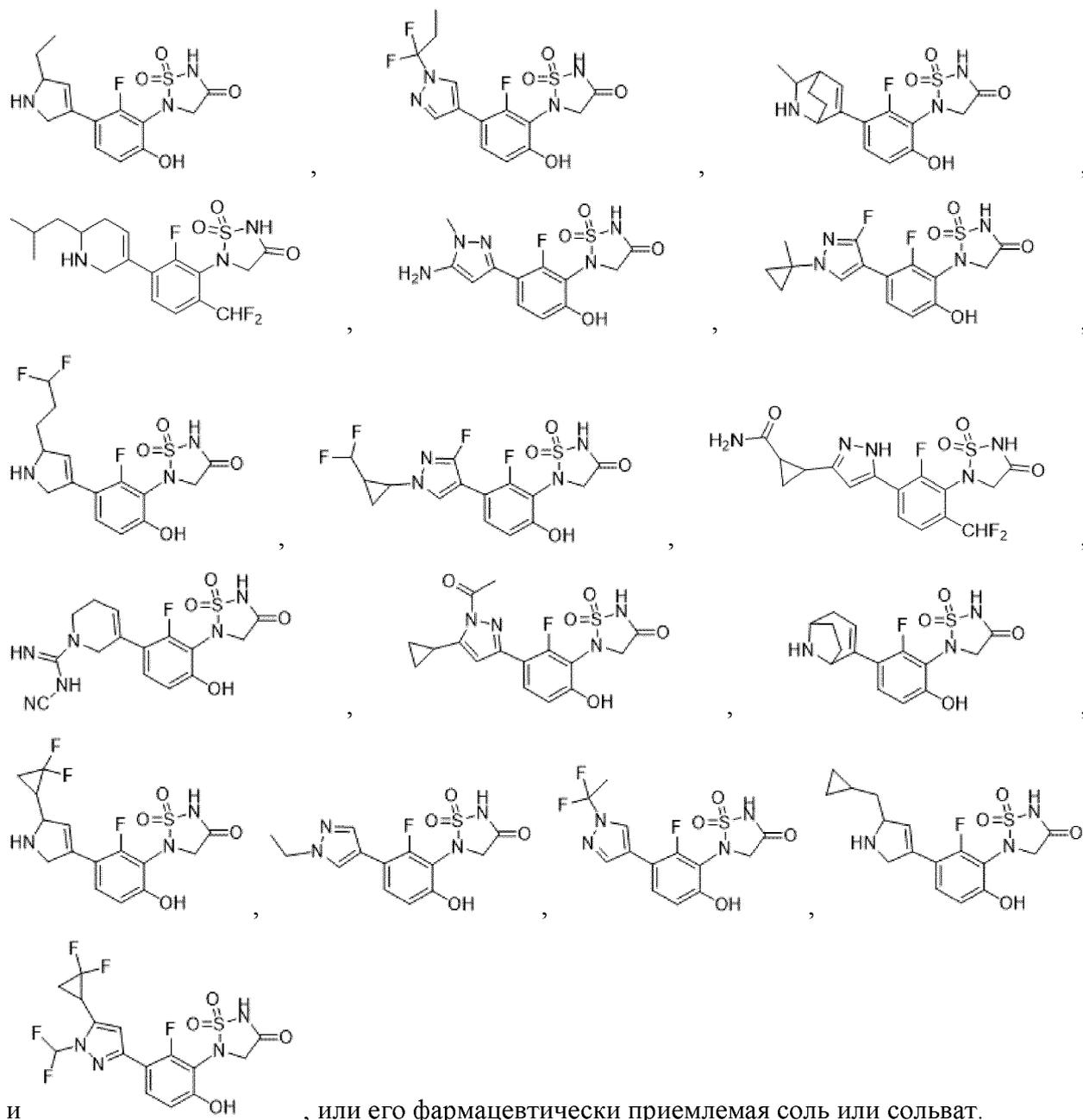
или сольват.



В аспекте представлено соединение, выбранное из







[68] В аспекте представлено соединение, характеризующееся формулой A-L<sup>AB</sup>-B, где

A представляет собой моновалентную форму соединения, описанного в данном документе;

L<sup>AB</sup> представляет собой ковалентный линкер, соединенный с A и B; и

B представляет собой моновалентную форму усилителя распада (т. е. метку распада).

[69] «Усилитель распада» или «метка распада» представляет собой соединение, способное связывать белок убиквитинлигазы (например, белок E3 убиквитинлигазы), или соединение, способное связывать белок, который способен связываться с белком убиквитинлигазы, в форме белкового комплекса, способного конъюгировать белок убиквитина с белком-мишенью. В вариантах осуществления усилитель распада способен связываться с белком-убиквитинлигазой E3 или белковым комплексом, содержащим белок-

убиквитинлигазу E3. В вариантах осуществления усилитель распада способен связываться с убиквитин-конъюгирующим ферментом E2. В вариантах осуществления усилитель распада способен связываться с белковым комплексом, содержащим убиквитин-конъюгирующий фермент E2 и белок-убиквитинлигазу E3.

[70] В вариантах осуществления усилитель распада способен связывать белок, выбранный из E3A, mdm2, APC, EDD1, SOCS/BC-box/eloBC/CUL5/RING, LNXp80, CBX4, CBLL1, HACE1, HECTD1, HECTD2, HECTD3, HECTD4, HECW1, HECW2, HERC1, HERC2, HERC3, HERC4, HER5, HERC6, HUWE1, ITCH, NEDD4, NEDD4L, PPIL2, PRPF19, PIAS1, PIAS2, PIAS3, PIAS4, RANBP2, RNF4, RBX1, SMURF1, SMURF2, STUB1, TOPORS, TRIP12, UBE3A, UBE3B, UBE3C, UBE3D, UBE4A, UBE4B, UBOX5, UBR5, VHL (убиквитинлигаза фон-Гиппеля-Линдау), WWP1, WWP2, Parkin, MKRN1, CMA (шаперон-опосредованный аутофаг), SCFb-TRCP (убиквитиновый комплекс Skip-Cullin-F box (бета-TRCP)), b-TRCP (b-трансдуцирующий повтор-содержащий белок), cIAP1 (клеточный ингибитор белка апоптоза 1), APC/C (ускоряющий анафазу комплекс/циклосома), CRBN (цереблон), CUL4-RBX1-DDB1-CRBN (CRL4<sup>CRBN</sup>) убиквитинлигазы, XIAP, IAP, KEAP1, DCAF15, RNF114, DCAF16, AhR, SOCS2, KLHL12, UBR2, SPOP, KLHL3, KLHL20, KLHDC2, SPSB1, SPSB2, SPSB4, SOCS6, FBXO4, FBXO31, BTRC, FBW7, CDC20, PML, TRIM21, TRIM24, TRIM33, GID4, авадомид, ибердомид и CC-885.

[71] В вариантах осуществления усилитель распада способен связывать белок, выбранный из UBE2A, UBE2B, UBE2C, UBE2D1, UBE2D2, UBE2D3, UBE2DR, UBE2E1, UBE2E2, UBE2E3, UBE2F, UBE2G1, UBE2G2, UBE2H, UBE2I, UBE2J1, UBE2J2, UBE2K, UBE2L3, UBE2L6, UBE2L1, UBE2L2, UBE2L4, UBE2M, UBE2N, UBE2O, UBE2Q1, UBE2Q2, UBE2R1, UBE2R2, UBE2S, UBE2T, UBE2U, UBE2V1, UBE2V2, UBE2W, UBE2Z, ATG3, BIRC6 и UFC1.

[72] В вариантах осуществления усилитель распада представляет собой соединение, описанное в Ishida and Ciulli, SLAS Discovery 2021, Vol. 25(4) 484-502, который полностью включен в данный документ посредством ссылки для любых целей, например, VH032, VH101, VH298, талидомид, бестатин, метилбестатин, нутлин, идасанутлин, бардоксолон, бардоксолонметил, индисулам (E7070), E7820, хлорхиноксалинсульфонамид (CQS), нимболид, KB02, ASTX660, леналидомид или помалидомид.

[73] В вариантах осуществления усилитель распада представляет собой соединение, описанное в US20180050021, WO2016146985, WO2018189554, WO2018119441, WO2018140809, WO2018119448, WO2018119357, WO2018118598, WO2018102067, WO201898280, WO201889736, WO201881530, WO201871606, WO201864589, WO201852949, WO2017223452, WO2017204445, WO2017197055, WO2017197046, WO2017180417, WO2017176958, WO201711371, WO2018226542, WO2018223909, WO2018189554, WO2016169989, WO2016146985, CN105085620B, CN106543185B, US10040804, US9938302, US10144745, US10145848, US9938264, US9632089, US9821068, US9758522, US9500653, US9765019, US8507488, US8299057, US20180298027, US20180215731, US20170065719, US20170037004, US20160272639, US20150291562 или

US20140356322, которые в полном объеме включены посредством ссылки для любых целей.

[74] В вариантах осуществления  $L^{AB}$  представляет собой  $-L^{AB1}-L^{AB2}-L^{AB3}-L^{AB4}-L^{AB5}-$

;  $L^{AB1}$ ,  $L^{AB2}$ ,  $L^{AB3}$ ,  $L^{AB4}$  и  $L^{AB5}$  независимо представляют собой связь,  $-O-$ ,  $-N(R^{14})-$ ,  $-C(O)-$ ,  $-N(R^{14})C(O)-$ ,  $-C(O)N(R^{14})-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2N(R^{14})-$ ,  $-S(O)N(R^{14})-$ ,  $-N(R^{14})S(O)-$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2-$ ,  $C_{1-6}$ алкилен,  $(-O-C_{1-6}$ алкил) $_z-$ ,  $(-C_{1-6}$ алкил- $O)_z-$ ,  $C_{2-6}$ алкенилен,  $C_{2-6}$ алкинилен,  $C_{1-6}$ галогеналкилен,  $C_{3-12}$ циклоалкилен,  $C_{1-11}$ гетероциклоалкилен,  $C_{6-12}$ арилен или  $C_{1-11}$ гетероарилен, где  $C_{1-6}$ алкилен,  $C_{2-6}$ алкенилен,  $C_{2-6}$ алкинилен,  $C_{1-6}$ галогеналкилен,  $C_{3-12}$ циклоалкилен,  $C_{1-11}$ гетероциклоалкилен,  $C_{6-12}$ арилен или  $C_{1-11}$ гетероарилен необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ; где каждый  $C_{1-6}$ алкил  $(-O-C_{1-6}$ алкил) $_z-$  и  $(-C_{1-6}$ алкил- $O)_z-$  необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ;

$z$  независимо является целым числом от 0 до 10;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ 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,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ 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,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20d}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20e}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  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 одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

каждый  $R^{20d}$ ,  $R^{20e}$ ,  $R^{20f}$  и  $R^{20j}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-6}$ 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,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-6}$ 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,  $-CH_2-C_{1-9}$ 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$ -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;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из H,  $C_{1-6}$ -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;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ -алкила;

каждый  $R^{24}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ -алкила; и

каждый  $R^{25}$  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.

[75] В вариантах осуществления  $L^{AB}$  представляет собой  $-(O-C_{2\text{алкил}})_z-$  и  $z$  представляет собой целое число от 1 до 10.

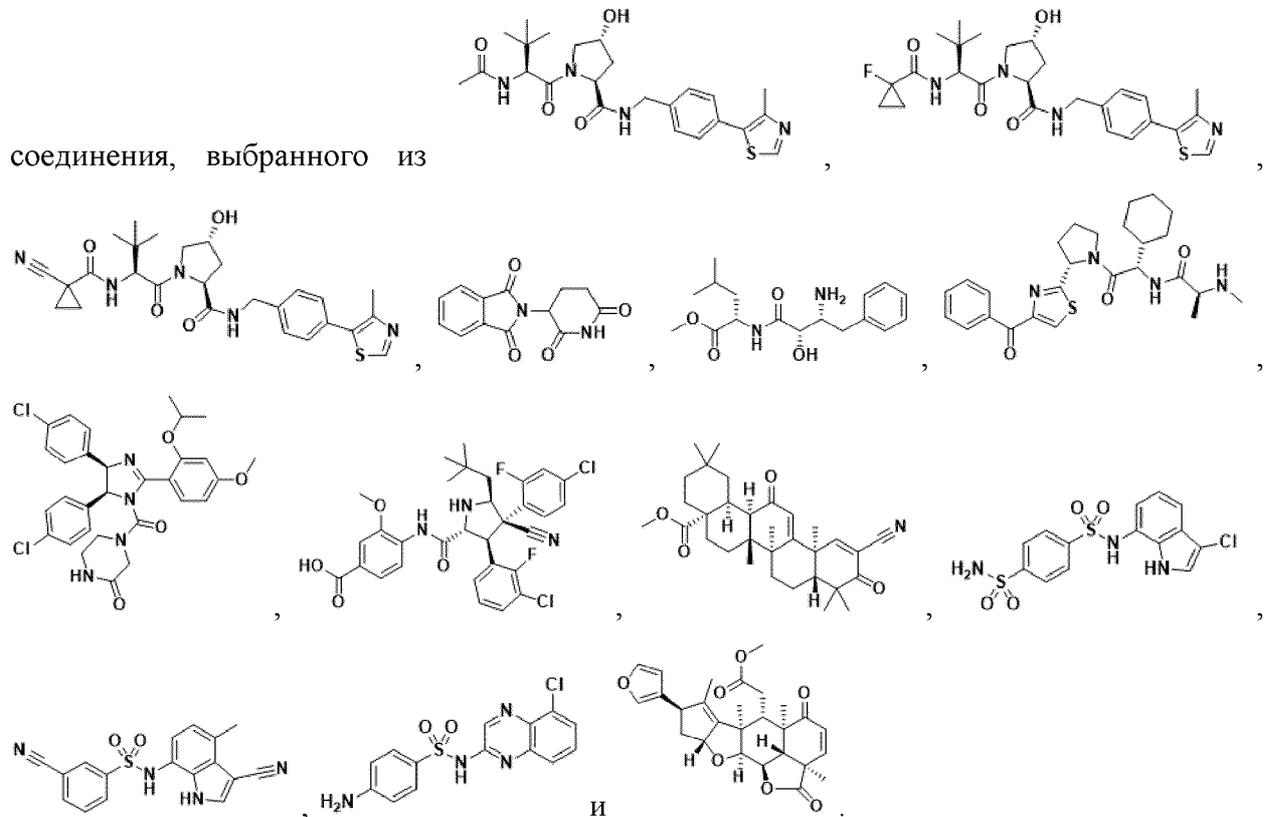
[76] В вариантах осуществления  $L^{AB}$  представляет собой  $-(C_{2\text{алкил-O}})_z-$  и  $z$  представляет собой целое число от 1 до 10.

[77] В вариантах осуществления  $L^{AB}$  представляет собой  $-(CH_2)_{zz1}L^{AB2}(CH_2O)_{zz2}-$ , где  $L^{AB2}$  представляет собой связь,  $C_{2-5}$ -гетероциклоалкилен или гетероарилен, фенилен,  $-(C_{2-4})$ -алкинилен,  $-SO_2-$  или  $-NH-$ ; и  $zz1$  и  $zz2$  независимо представляют собой целое число от 0 до 10.

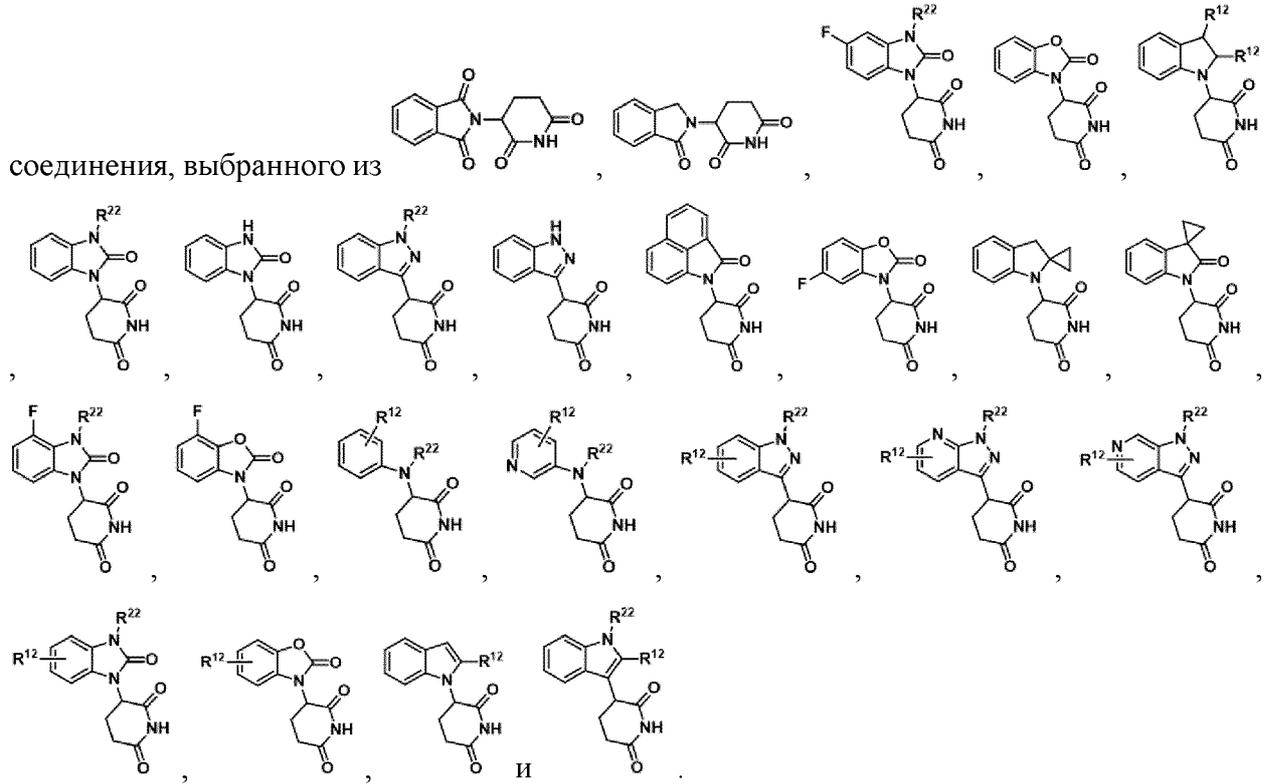
[78] В вариантах осуществления  $L^{AB}$  представляет собой  $-(CH_2)_{zz1}(CH_2O)_{zz2}-$ , где каждый  $zz1$  и  $zz2$  независимо представляет собой целое число от 0 до 10.

[79] В вариантах осуществления  $L^{AB}$  представляет собой ПЭГ-линкер (например, двухвалентный линкер от 1 до 10 этиленгликолевых субъединиц).

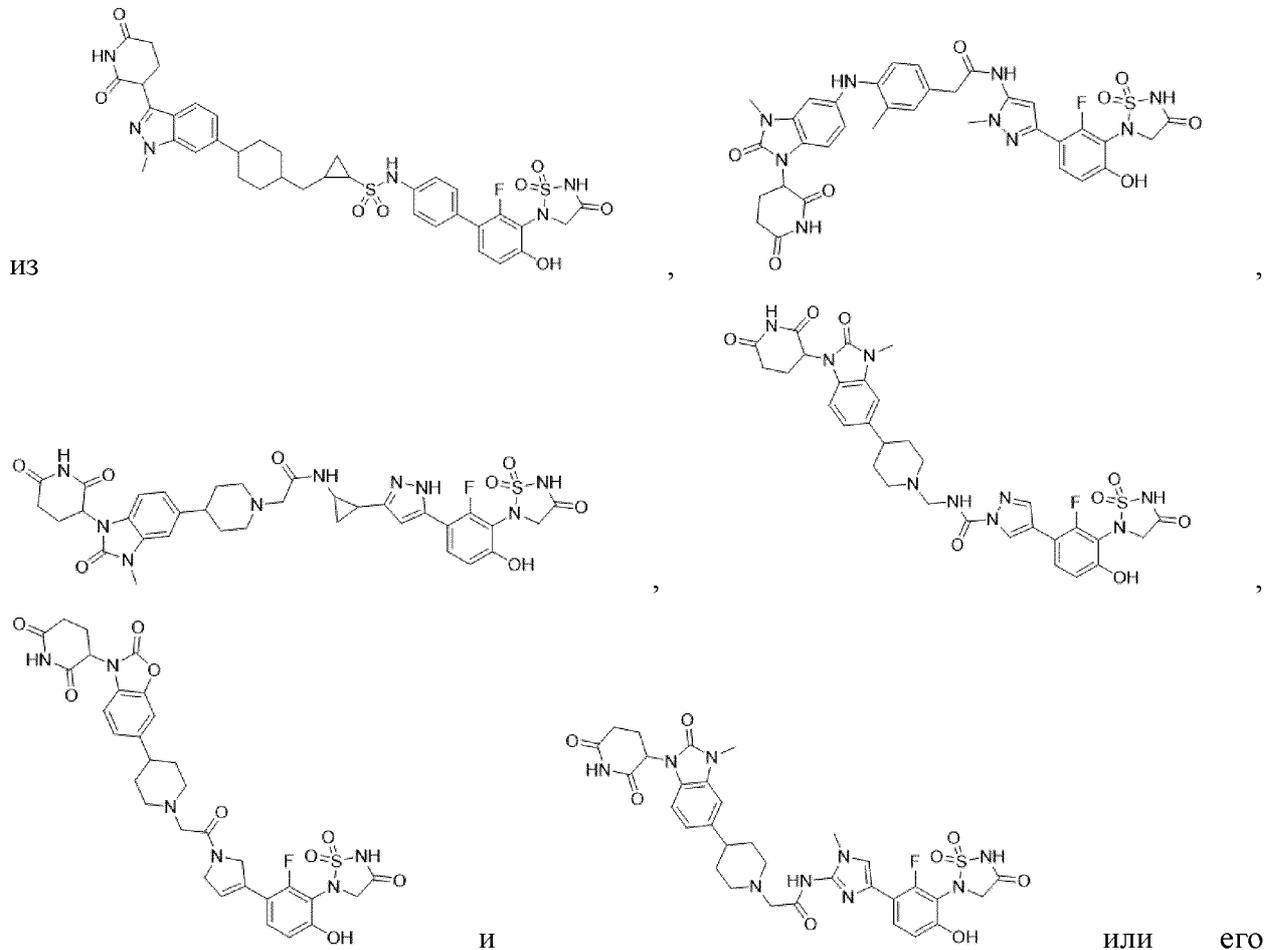
[80] В вариантах осуществления  $B$  представляет собой моновалентную форму



[81] В вариантах осуществления В представляет собой моновалентную форму



[82] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы А-L<sup>AB</sup>-В выбрано



фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

[83] Следует понимать, что различные аспекты настоящего изобретения могут быть оценены по отдельности, в совокупности или в комбинации друг с другом. Различные аспекты настоящего изобретения, описанные в данном документе, могут быть применены к любому из конкретных применений, раскрытых в данном документе. Композиции вещества, включающие соединения любой из формул, раскрытых в данном документе в разделе композиций настоящего изобретения, могут быть использованы в разделе способов, включая способы применения и производства, раскрытые в данном документе или наоборот.

*Дополнительные формы соединений раскрыты в данном документе*

*Изомеры*

Кроме того, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обладают одной или более двойными связями. Представленные в данном документе соединения включают все цис-, транс-, син-, анти-, расположенные напротив (*E*) и рядом (*Z*) изомеры, а также их соответствующие смеси. В некоторых случаях соединения существуют в виде таутомеров. Соединения, описанные в данном документе, включают все возможные таутомеры в рамках формул, описанных в данном документе. В некоторых ситуациях соединения, описанные в данном документе, обладают одним или более хиральными центрами, и каждый центр существует в R-конфигурации или S-конфигурации. Соединения, описанные в данном документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также их соответствующие смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и способов, представленных в данном документе, смеси энантиомеров и/или диастереомеров, полученные в результате одной из стадий получения, комбинации или взаимопревращений, полезны для применений, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде оптически чистых энантиомеров путем хирального хроматографического разделения рацемической смеси. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получены в виде их отдельных стереоизомеров путем взаимодействия рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим средством с образованием пары диастереоизомерных соединений, разделения диастереомеров и выделения оптически чистых энантиомеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются диссоциирующие комплексы (например, кристаллические диастереомерные соли). В некоторых вариантах осуществления диастереомеры обладают различными физическими свойствами (например, точками плавления, кипения, растворимости, реакционной способностью и т. п.) и отделены друг от друга с использованием подобных различий. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделяют с помощью хиральной хроматографии или предпочтительно посредством способов разделения/разложения на основе различий в растворимости. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиомер затем восстанавливают вместе с

растворяющим средством любым практическим способом, не приводящим к рацемизации.

#### *Меченые соединения*

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в своих меченых изотопами формах. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченых изотопами соединений. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких меченых изотопами соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытые в данном описании, включают меченые изотопами соединения, которые идентичны приведенным в данном документе, но за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, обладающим атомной массой или массовым числом, отличными от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Пример изотопов, которые включены в соединения, описанные в данном документе, включает изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  и  $^{36}\text{Cl}$ , соответственно. Соединения, описанные в данной заявке, и их фармацевтически приемлемые соли, сложные эфиры, сольваты, гидраты или их производные, которые содержат вышеуказанные 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 лекарственных средств и/или субстратов в тканях. Изотопы трития, т. е.  $^3\text{H}$  и углерода -14, т. е.  $^{14}\text{C}$ , являются особенно предпочтительными вследствие простоты их получения и возможности обнаружения. Кроме того, замещение тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е.  $^2\text{H}$ , обеспечивает определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение требований к дозировке. В некоторых вариантах осуществления меченые изотопами соединения, фармацевтически приемлемую соль, сложный эфир, сольват, гидрат или его производное получают любым подходящим способом.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, помечено с помощью других средств, в том числе без ограничения с использованием хромофоров или флуоресцентных фрагментов, биолюминесцентных меток или хемилюминесцентных меток.

#### *Фармацевтически приемлемые соли*

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде

фармацевтических композиций.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, обладает кислотными или основными группами, и поэтому вступает в реакцию с любым из целого ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтической приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления эти соли получают *in situ* в процессе окончательного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения образованной таким образом соли.

#### *Сольваты*

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде сольватов. В некоторых вариантах осуществления существуют способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов. Далее в данном документе описаны способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

Сольваты содержат стехиометрическое или нестехиометрическое количество растворителя и, в некоторых вариантах осуществления, образуются в процессе кристаллизации с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, если растворителем является вода, или алкоголяты образуются, если растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в данном документе, удобно получать или формировать в ходе описанных в нем процессов. В качестве примера гидраты соединений, описанных в данном документе, удобно получать перекристаллизацией из смеси водного и органического растворителей с использованием органических растворителей, включая без ограничения диоксан, тетрагидрофуран или MeOH. Кроме того, соединения, представленные в данном документе, существуют как в несольватированной, так и в сольватированной формах. В целом сольватированные формы для целей предложенных соединений и способов считаются эквивалентными несольватированным формам.

#### *Синтез соединений*

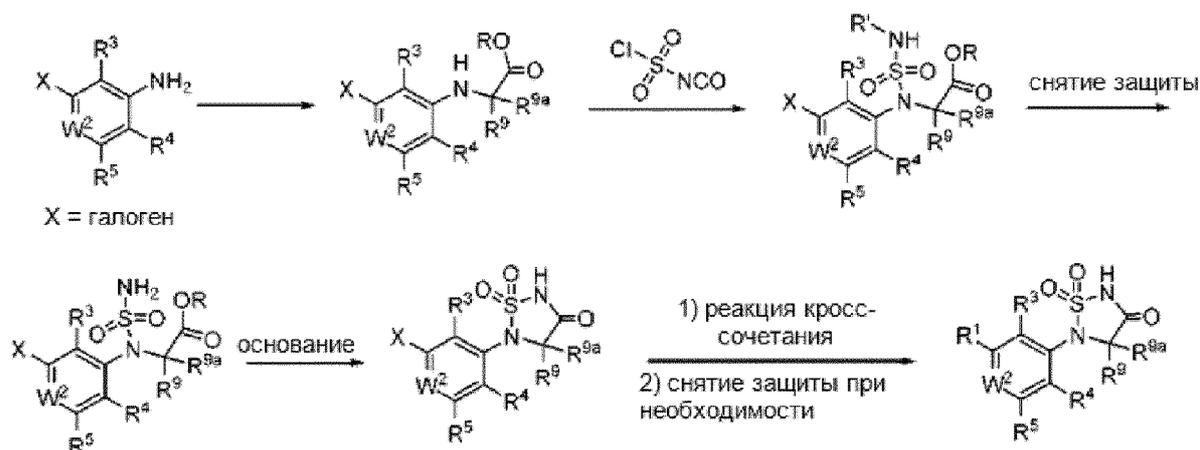
В некоторых вариантах осуществления синтеза соединений, описанных в данном документе, осуществляется с помощью средств, описанных в химической литературе, с использованием способов, описанных в данном документе, или их комбинации. Кроме того, растворители, значения температуры и другие условия реакции, представленные в данном документе, могут варьироваться.

В других вариантах осуществления исходные материалы и реагенты, используемые для синтеза соединений, описанных в данном документе, синтезированы или получены из коммерческих источников, таких как без ограничения Sigma-Aldrich, FischerScientific (Fischer Chemicals) и AcrosOrganics.

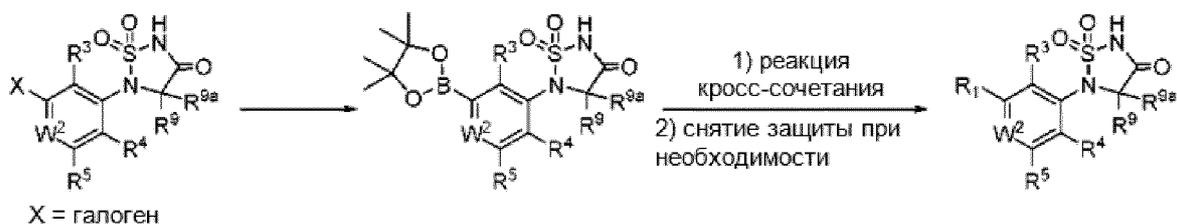
В дальнейших вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, и другие соответствующие соединения, обладающие различными

заместителями, синтезируют с использованием методик и материалов, описанных в данном документе, а также признанных в данной области, таких как описанные, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4<sup>th</sup> Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3<sup>rd</sup> Ed., (Wiley 1999) (все из которых включены в настоящее изобретение посредством ссылки). Общие способы получения соединений, раскрытых в данном документе, могут быть получены из реакций, и реакции могут быть модифицированы путем использования соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, содержащихся в формулах, представленных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления могут быть использованы следующие способы синтеза.

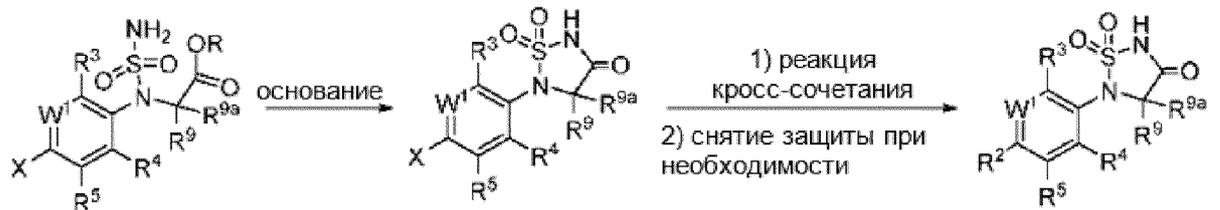
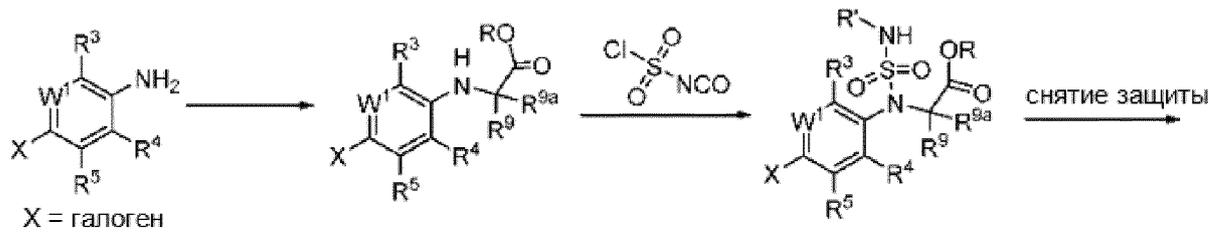
#### Общий способ синтеза 1



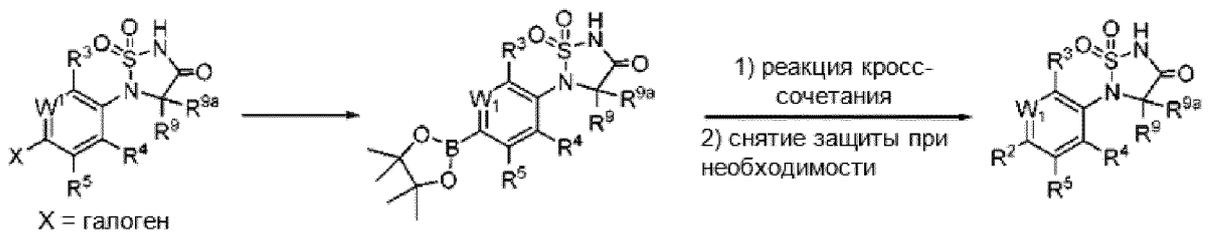
#### Общий способ синтеза 2



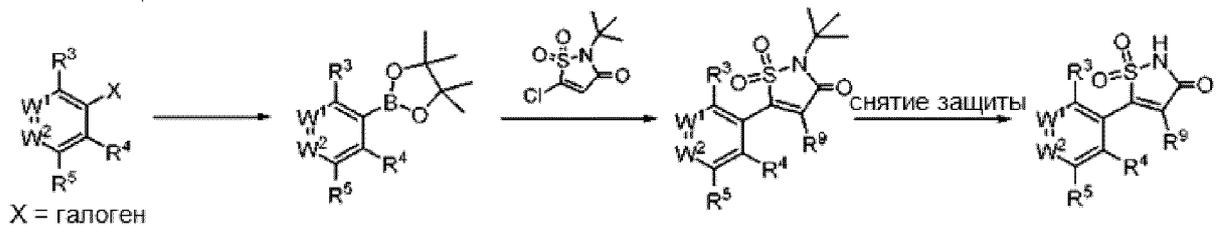
#### Общий способ синтеза 3



Общий способ синтеза 4



Общий способ синтеза 5



Общий способ синтеза 6



### Фармацевтические композиции и способы введения

Соединения соединений, описанных в данном документе (например, соединения формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII или их подформулы), или их фармацевтически приемлемые соли или сольваты, описанные в данном документе, вводятся субъектам в биологически совместимой форме, подходящей для введения с целью лечения или профилактики заболеваний, расстройств или состояний. Введение соединений, описанных в данном документе, может осуществляться в любой фармакологической форме, включая терапевтически эффективное количество соединения, описанного в данном документе (например, соединения формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII или его подформулы), или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, отдельно или в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, вводятся в виде чистого химического вещества. В других вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, объединяют с фармацевтически подходящим или приемлемым носителем (также называемым в данном документе фармацевтически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом, физиологически подходящим (или приемлемым) вспомогательным веществом или физиологически подходящим (или приемлемым) носителем), выбранным на основе выбранного пути введения и стандартной фармацевтической практики, как описано, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

Соответственно, в данном документе представлена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, описанное в данном документе, или фармацевтически приемлемую соль с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Вспомогательное(ые) вещество(а) (или носитель(и)) является(ются) приемлемым(и) или подходящим(и), если вспомогательное вещество совместимо с другими ингредиентами композиции и не оказывает вредного воздействия на реципиента (т. е. субъекта) композиции.

В некоторых вариантах осуществления представлена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение, описанное в данном документе (например, соединение формулы I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII или его подформулы), или его фармацевтически приемлемую соль или сольват.

В некоторых вариантах осуществления описанных в данном документе способов соединения, описанные в данном документе, вводят либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, вспомогательными веществами или разбавителями в фармацевтической композиции. Введение соединений и композиций, описанных в данном документе, может осуществляться любым способом, обеспечивающим доставку соединений к месту действия. Эти способы включают, хотя и без ограничения, доставку энтеральными путями (включая пероральный, желудочный или дуоденальный питательный зонд, ректальный суппозиторий и ректальную клизму), парентеральными путями (синъекция или инфузия, включая внутриаартериальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутридуоденальную, интрамедуллярную, внутримышечную, внутрикостную, внутрибрюшинную, интратекальную, внутрисосудистую, внутривенную, интравитреальную, эпидуральную и подкожную), ингаляционную, трансдермальную, трансмукозальную, сублингвальную, буккальную и местную (включая накожную, дермальную, клизменную, в виде глазных капель, ушных капель, интраназальную, вагинальную) форму введения, хотя наиболее подходящий путь может зависеть, например, от состояния и расстройства реципиента. Только в качестве примера, соединения, описанные в данном документе, могут быть введены местно в область, нуждающуюся в лечении, например, путем местной инфузии во время хирургического вмешательства, местного применения, такого как кремы или мази, инъекции, катетера или имплантата. Введение также может осуществляться путем прямой инъекции в место поражения ткани

или органа.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, фармацевтические композиции, пригодные для перорального введения, представлены в виде дискретных единиц, таких как капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая из которых содержит заранее определенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент представлен в виде болюса, электуария или пасты.

Фармацевтические композиции, которые можно использовать перорально, включают таблетки, твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина и пластификатора, такого как глицерин или сорбитол. Таблетки могут быть изготовлены методом прессования или формования, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены путем прессования в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, необязательно смешанные со связующими, инертными разбавителями или смазывающими, поверхностно-активными или диспергирующими средствами. Формованные таблетки могут быть изготовлены путем формования в подходящей машине смеси порошкообразного соединения, смоченного инертным жидким разбавителем. В некоторых вариантах осуществления таблетки покрыты или имеют насечки и составлены таким образом, чтобы обеспечить медленное или контролируемое высвобождение содержащегося в них активного вещества. Все составы для перорального введения должны быть в дозировках, подходящих для такого введения. Твердые капсулы могут содержать активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующими веществами, такими как крахмалы, и/или смазывающими веществами, такими как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторами. В мягких капсулах активные соединения могут быть растворены или суспендированы в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления добавляют стабилизаторы. Ядра драже снабжены подходящими покрытиями. Для этой цели можно применять концентрированные растворы сахаров, которые могут необязательно содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, карбопол-гель, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лаков и подходящие органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к покрытиям таблеток или драже для идентификации или для характеристики различных комбинаций доз активного соединения.

В некоторых вариантах осуществления способов, описанных в данном документе, фармацевтические композиции составлены для парентерального введения путем инъекции, например, путем болюсной инъекции или непрерывной инфузии. Составы для инъекций могут быть представлены в стандартной дозированной форме, например, в ампулах или в

многодозовых контейнерах, с добавлением консерванта. Композиции могут принимать такие формы, как суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях, и могут содержать составные средства, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие средства. Композиции могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, в герметичных ампулах и флаконах, и могут храниться в форме порошка или в сублимированном (лиофилизированном) состоянии, требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, солевого раствора или стерильной апиrogenной воды, непосредственно перед применением. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток, описанных ранее.

Фармацевтические композиции для парентерального введения включают водные и неводные (масляные) стерильные инъекционные растворы активных соединений, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатики и растворенные компоненты, придающие составу изотоничность по отношению к крови предполагаемого реципиента; водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие и загущающие средства. Подходящие липофильные растворители или носители включают жирные масла, такие как кунжутное масло, или синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат или триглицериды, или липосомы. Водные суспензии для инъекций могут содержать вещества, которые увеличивают вязкость суспензии, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбитол или декстран. Необязательно суспензия может также содержать подходящие стабилизаторы или средства, которые повышают растворимость соединений для обеспечения получения высококонцентрированных растворов.

Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде депо-препарата. Такие составы пролонгированного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Таким образом, например, соединения могут быть составлены с подходящими полимерными или гидрофобными материалами (например, в виде эмульсии в приемлемом масле) или ионообменными смолами или в виде труднорастворимых производных, например, в виде труднорастворимой соли.

### **Способы**

Соединения, раскрытые в данном документе, проявляющие активность к RTPN2, обладают множеством терапевтических свойств. В аспекте ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) может быть введен нуждающемуся в этом субъекту для лечения рака. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый ингибитор RTPN2 системно и/или временно (в том числе периодически) вводится нуждающемуся в этом субъекту для лечения одного или более типов рака, включая солидные опухоли и гемобластоз. В другом аспекте рассматриваемый ингибитор RTPN2 используется для усиления иммунитета, содержащего противоопухолевую, противораковую активность, активность против вирусных инфекций и/или активность

против бактериальных инфекций в клетке или субъекте. При практическом применении любого из рассматриваемых способов ингибитор RTPN2, раскрытый в данном документе, может быть введен в качестве одного средства. В некоторых вариантах осуществления ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) вводится в комбинации с другим средством в виде одной или единичной дозы или в виде отдельной дозы. В некоторых вариантах осуществления другим средством может быть клетка, включая без ограничения лимфоидную клетку (например, экспрессирующую CAR и/или TCR). В некоторых вариантах осуществления другое средство может быть вторым средством, включая без ограничения химиотерапевтическое средство, радиоактивное средство, средство с малой молекулой, нацеленное на опухолевый маркер, антигенсвязывающее средство, специфически связывающееся с опухолевым маркером, иммуномодулятор или любое другое второе средство, раскрытое в данном документе.

Не желая связываться какой-либо конкретной теорией, рассматриваемый ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) может быть эффективным в одном или более из: стимулирования и/или пролонгирования противоопухолевого иммунитета (например, дестабилизация Treg усиления функции CD4+ и CD8+T-клеток, увеличения количества центральных T-клеток памяти или периода полураспада таких клеток), ингибирования пролиферации раковых клеток, ингибирования инвазии или метастазирования раковых клеток, уничтожения раковых клеток, повышения чувствительности раковых клеток к лечению вторым противоопухолевым средством и снижения тяжести или частоты симптомов, связанных с присутствием раковых клеток. В некоторых вариантах осуществления указанный способ включает введение в раковые клетки терапевтически эффективного количества ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления сначала введение происходит *ex vivo* в популяцию эффекторных клеток, с последующей инфузией эффекторных клеток, обработанных ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе), субъекту, как более подробно описано ниже.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор RTPN2 с малой молекулой не может влиять на редактирование (i) гена, кодирующего RTPN2, или (ii) дополнительного гена, функционально связанного с RTPN2 (например, фактора транскрипции, последовательности интронов, стартового кодона и т. п.). Таким образом, ген и/или дополнительный ген может оставаться неизменным при обработке клетки ингибитором RTPN2 с малой молекулой (например, соединением, описанным в данном документе). В некоторых вариантах осуществления ингибитор RTPN2 с малой молекулой (например, соединение, описанное в данном документе) может быть сконфигурирован для связывания по меньшей мере части RTPN2. Малая молекула может проявлять специфичность связывания с RTPN2 по сравнению с одним или более другими белковыми тирозинфосфатазами, выбранными из группы, состоящей из: RTPRA, RTPRB, RTPRC, RTPRD, RTPRE, RTPRF, RTPRG, RTPRH, RTPRJ, RTPRK, RTPRM, RTPRN, RTPRN2, RTPRO,

PTPRQ, PTPRR, PTPRS, PTPRT, PTPRU, PTPRV, PTPRZ, PTPN1, PTPN2, PTPN3, PTPN4, PTPN5, PTPN6, PTPN7, PTPN9, PTPN11, PTPN12, PTPN13, PTPN14, PTPN18, PTPN20, PTPN21, PTPN23, DUSP1, DUSP2, DUSP4, DUSP5, DUSP6, DUSP7, DUSP8, DUSP9, DUSP10, DUSP16, MK-STYX, DUSP3, DUSP11, DUSP12, DUSP13Aa, DUSP13Ba, DUSP14, DUSP15, DUSP18, DUSP19, DUSP21, DUSP22, DUSP23, DUSP24, DUSP25, DUSP26, DUSP27b, EPM2A, RNGTT, STYX, SSH1, SSH2, SSH3, PTP4A1, PTP4A2, PTP4A3, CDC14A, CDC14B, CDKN3, PTP9Q22, PTEN, TPIP, TPTE, TNS, TENC1, MTM1, MTMR1, MTMR2, MTMR3, MTMR4, MTMR5, MTMR6, MTMR7, MTMR8, MTMR9, MTMR10, MTMR11, MTMR12, MTMR13, MTMR14, MTMR15, ACP1, CDC25A, CDC25B, CDC25C, EYA1, EYA1, EYA1 и EYA1. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемое соединение (т. е. соединение, описанное в данном документе) специфически связывается с PTPN2 по сравнению с PTP1B. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемое соединение (т. е. соединение, описанное в данном документе) связывается как с PTPN2, так и с PTP1B. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемое соединение (т. е. соединение, описанное в данном документе) селективно ингибирует PTPN2 по сравнению с PTP1B. В некоторых вариантах осуществления рассматриваемое соединение (т. е. соединение, описанное в данном документе) селективно ингибирует как PTPN2, так и PTP1B. В некоторых случаях рассматриваемое соединение (т. е. соединение, описанное в данном документе) (например, соединение, описанное в данном документе) может проявлять полумаксимальную ингибирующую концентрацию (т. е.  $IC_{50}$ ) меньше или равную около 10 микромоляр (мкМ), 5 мкМ, 1 мкМ, 950 наномоль (нМ), 900 нМ, 850 нМ, 800 нМ, 750 нМ, 700 нМ, 650 нМ, 600 нМ, 550 нМ, 500 нМ, 450 нМ, 400 нМ, 350 нМ, 300 нМ, 250 нМ, 200 нМ, 150 нМ, 100 нМ, 50 нМ, 10 нМ, 9 нМ, 8 нМ, 7 нМ, 6 нМ, 5 нМ, 4 нМ, 3 нМ, 2 нМ, 1 нМ, 0,9 нМ, 0,8 нМ, 0,7 нМ, 0,6 нМ, 0,5 нМ, 0,4 нМ, 0,3 нМ, 0,2 нМ, 0,1 нМ или меньше для PTPN2. Ингибитор PTPN2 с малой молекулой (например, соединение, описанное в данном документе) может проявлять  $IC_{50}$  для PTPN2, которая является по меньшей мере приблизительно в 0,1 раза, 0,2 раза, 0,3 раза, 0,4 раза, 0,5 раза, 0,6 раза, 0,7 раза, 0,8 раза, 0,9 раза, 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 11 раз, 12 раз, 13 раз, 14 раз, 15 раз, 16 раз, 17 раз, 18 раз, 19 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз, 100 раз или более высокой (например, концентрация  $IC_{50}$  для PTPN2 является более низкой, чем для другого РТР), чем для одного или более других протеинтирозинфосфатаз. В различных вариантах осуществления ингибитор PTPN2 с малой молекулой (например, соединение, описанное в данном документе) может быть сконфигурирован для связывания по меньшей мере части одного или более субстратов PTPN2, выбранных из группы, состоящей из: INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR, JAK1, JAK2, JAK3, киназы семейства Src, STAT1, STAT3, STAT6, FYN, LCK, их вариаций и комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемое соединение (например, соединение, описанное в данном документе) может быть конъюгировано с меткой распада (т. е. усилителем распада). Метка распада может быть сконфигурирована для связывания

фрагмента распада, обладающего способностью разрушать по меньшей мере часть целевого фрагмента, который связывается меткой распада. Например, целевым фрагментом является РТРС2 или субстрат РТРС2. Метка распада может представлять собой биологическое или химическое соединение, такое как простая или сложная органическая или неорганическая молекула, пептид, пептидомиметик, белок (например, антитело), липосома или полинуклеотид (например, малая интерферирующая РНК, короткая шпилечная РНК, микроРНК, антисмысловая, аптамер, рибозим, тройная спираль). В качестве альтернативы метка распада может быть синтетической. В некоторых случаях в любом из способов, описанных в данном документе, может использоваться метка распада малой молекулы, и не ограничивающие примеры такой метки распада малой молекулы могут включать без ограничения помалидомид, талидомид, леналидомид, VHL-1, адамантан, 1-((4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфинил)нонан, нутлин-3а, RG7112, RG7338, AMG 232, AA-115, бестатин, MV-1, LCL161 и/или их аналоги. В некоторых случаях метка распада может (i) связываться с фрагментом распада, таким как убиквитинлигаза (например, E3-лигазой, такой как цереблон E3-лигаза, VHL E3-лигаза, MDM2-лигаза, TRIM21-лигаза, TRIM24-лигаза и/или IAP-лигаза) и/или (ii) служить в качестве гидрофобной группы, которая приводит к неправильному сворачиванию белка целевого фрагмента, например, РТРС2. Неправильное сворачивание целевого фрагмента может нарушить активность целевого фрагмента и/или увеличить вероятность разрушения целевого фрагмента, например, фрагмента распада. В некоторых случаях ингибитор РТРС2 с малой молекулой (например, соединение, описанное в данном документе) может быть конъюгирован с меткой распада через линкер. Примеры таких линкеров могут включать без ограничения ациклические или циклические насыщенные или ненасыщенные углеродные, этиленгликолевые, амидные, амино-, эфирные, мочевиные, карбаматные, ароматические, гетероароматические, гетероциклические и/или карбонилсодержащие группы различной длины. Примеры молекул, содержащих такую метку распада, и способ их применения приведены в патентной публикации США № 2019/0336503, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления способ по настоящему изобретению обеспечивает эффективное количество ингибитора РТРС2 (например, соединения, описанного в данном документе). Эффективная доза относится к количеству, достаточному для выполнения поставленной задачи, включая лечение рака, стимуляцию или продление противоопухолевого иммунитета. Также в рассматриваемых способах предполагается применение субтерапевтического количества ингибитора РТРС2 (например, соединения, описанного в данном документе) для лечения предполагаемого состояния заболевания.

Количество вводимого ингибитора РТРС2 (например, соединения, описанного в данном документе) может варьироваться в зависимости от предполагаемого применения (*in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*), или субъекта и ракового состояния, подлежащего лечению, например, веса и возраста субъекта, тяжести рака, способа введения и т. п.

В некоторых случаях ингибитор РТРС2 (например, соединение, описанное в данном

документе) может быть введен (например, системно введен) субъекту в дозе по меньшей мере около 0,1 миллиграмм на килограмм (мг/кг), 0,2 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,9 мг/кг, 1 мг/кг, 2 мг/кг, 3 мг/кг, 4 мг/кг, 5 мг/кг, 6 мг/кг, 7 мг/кг, 8 мг/кг, 9 мг/кг, 10 мг/кг, 11 мг/кг, 12 мг/кг, 13 мг/кг, 14 мг/кг, 15 мг/кг, 16 мг/кг, 17 мг/кг, 18 мг/кг, 19 мг/кг, 20 мг/кг, 25 мг/кг, 30 мг/кг, 35 мг/кг, 40 мг/кг, 45 мг/кг, 50 мг/кг или более. В некоторых случаях ингибитор RTPN2 может быть введен (например, системно введен) субъекту в дозе не более около 50 мг/кг, 45 мг/кг, 40 мг/кг, 35 мг/кг, 30 мг/кг, 25 мг/кг, 20 мг/кг, 19 мг/кг, 18 мг/кг, 17 мг/кг, 16 мг/кг, 15 мг/кг, 14 мг/кг, 13 мг/кг, 12 мг/кг, 11 мг/кг, 10 мг/кг, 9 мг/кг, 8 мг/кг, 7 мг/кг, 6 мг/кг, 5 мг/кг, 4 мг/кг, 3 мг/кг, 2 мг/кг, 1 мг/кг, 0,9 мг/кг, 0,8 мг/кг, 0,7 мг/кг, 0,6 мг/кг, 0,5 мг/кг, 0,4 мг/кг, 0,3 мг/кг, 0,2 мг/кг, 0,1 мг/кг или менее.

В некоторых случаях после введения (например, системного введения) средняя концентрация ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) в плазме субъекта может составлять по меньшей мере около 0,1 микрограмм на миллилитр (мкг/мл), 0,2 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, 0,6 мкг/мл, 0,7 мкг/мл, 0,8 мкг/мл, 0,9 мкг/мл, 1 мкг/мл, 2 мкг/мл, 3 мкг/мл, 4 мкг/мл, 5 мкг/мл, 6 мкг/мл, 7 мкг/мл, 8 мкг/мл, 9 мкг/мл, 10 мкг/мл, 11 мкг/мл, 12 мкг/мл, 13 мкг/мл, 14 мкг/мл, 15 мкг/мл, 16 мкг/мл, 17 мкг/мл, 18 мкг/мл, 19 мкг/мл, 20 мкг/мл, 25 мкг/мл, 30 мкг/мл, 35 мкг/мл, 40 мкг/мл, 45 мкг/мл, 50 мкг/мл или более. В некоторых случаях после введения (например, системного введения) средняя концентрация ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) в плазме субъекта может составлять не более около 50 мкг/мл, 45 мкг/мл, 40 мкг/мл, 35 мкг/мл, 30 мкг/мл, 25 мкг/мл, 20 мкг/мл, 19 мкг/мл, 18 мкг/мл, 17 мкг/мл, 16 мкг/мл, 15 мкг/мл, 14 мкг/мл, 13 мкг/мл, 12 мкг/мл, 11 мкг/мл, 10 мкг/мл, 9 мкг/мл, 8 мкг/мл, 7 мкг/мл, 6 мкг/мл, 5 мкг/мл, 4 мкг/мл, 3 мкг/мл, 2 мкг/мл, 1 мкг/мл, 0,9 мкг/мл, 0,8 мкг/мл, 0,7 мкг/мл, 0,6 мкг/мл, 0,5 мкг/мл, 0,4 мкг/мл, 0,3 мкг/мл, 0,2 мкг/мл, 0,1 мкг/мл или менее.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) может использоваться в комбинации с другим известным средством (вторым средством) или терапией. Примеры такого второго средства могут быть выбраны из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, радиоактивного средства, средства с малой молекулой, нацеленное на опухолевый маркер, антигенсвязывающего средства, специфически связывающегося с опухолевым маркером, и иммуномодулятора. Иммуномодулятор может быть выбран из группы, состоящей из иммуностимулирующих средств, средств иммунной блокады контрольных точек и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления второе средство может быть ингибитором контрольной точки. В некоторых примерах второе средство может представлять собой ингибитор PD1, PD-L1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, Siglec-15 и TIGIT. Ингибитор RTPN2 можно вводить как часть терапевтической схемы, которая содержит введение одного или более вторых средств (например, 1, 2, 3, 4, 5 или более вторых средств), либо одновременно, либо

последовательно с ингибитором РТРС2 (например, соединением, описанным в данном документе). При последовательном введении ингибитор РТРС2 (например, соединение, описанное в данном документе) может быть введен до, одновременно с одним или более вторыми средствами или после них. При одновременном введении ингибитор РТРС2 (например, соединение, описанное в данном документе) и одно или более вторых средств могут вводиться одним и тем же путем (например, инъекции в одно и то же место; таблетки, принимаемые перорально в одно и то же время), другим путем (например, таблетки, принимаемые перорально во время внутривенной инфузии) или как часть той же комбинации (например, раствор, содержащий ингибитор РТРС2 (например, соединение, описанное в данном документе) и одно или более вторых средств). В некоторых примерах ингибитор РТРС2 (например, соединение, описанное в данном документе) можно использовать в комбинации с клеточной терапией, включая клетки, экспрессирующие ТРР или САР (например, стволовые клетки или лимфоидные клетки, экспрессирующие ТРР или САР), описанные в данном документе. В других примерах ингибитор РТРС2 (например, соединение, описанное в данном документе) может использоваться в комбинации с неклеточной терапией, такой как хирургия, химиотерапия, целенаправленная терапия (например, с использованием больших или малых молекул лекарственных средств, нацеленных на опухолевый антиген, отличный от РТРС2), облучение и т. п.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор РТРС2 (например, соединение, описанное в данном документе), описанный в данном документе, вводят субъекту в комбинации с ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы (ИДО). ИДО представляет собой фермент, катализирующий разрушение аминокислоты L-триптофана до кинуренина. Многие виды рака сверхэкспрессируют ИДО, например, рак предстательной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, шейки матки, желудка, яичников, головы и легкого. рДС, макрофаги и дендритные клетки (ДС) могут экспрессировать ИДО. Не связываясь с какой-либо конкретной теорией, сообщалось, что снижение уровня L-триптофана (например, катализируемое ИДО) приводит к иммуносупрессивной среде вследствие анергии и апоптоза Т-клеток. Предполагается, что ингибитор ИДО может повысить эффективность САР-экспрессирующей клетки за счет уменьшения подавления или гибели САР-экспрессирующей иммунной клетки. Хотя клинические испытания, включающие комбинацию пембролизумаба (антитела к РД1) и эпикадостата (ингибитора ИДО), не достигли требуемой конечной точки, ожидается, что ингибитор РТРС2 приведет к усилению терапевтического эффекта ингибитора ИДО. Не связываясь конкретной теорией, ингибиторы РТРС2 (например, соединения, описанные в данном документе) дестабилизируют функцию уже активированных регуляторных Т-клеток, а ингибиторы ИДО предотвращают активацию новых регуляторных Т-клеток. Иллюстративные примеры ингибиторов ИДО, которые можно использовать в комбинации, включают без ограничения 1-метилтриптофан, индоксимод (NewLink Genetics) (см., например, идентификаторы клинических испытаний №№ NCT01191216; NCT01792050) и INCB024360 (Incyte Corp.) (см., например, идентификаторы клинических испытаний №№ NCT01604889;

NST01685255).

Дополнительные средства, которые могут быть использованы в комбинации с ингибитором РТРN2 (например, соединением, описанным в данном документе), включают различные категории и примеры средств, перечисленных в таблице 1 ниже.

**Таблица 1**

Алкилирующие средства	Примеры включают без ограничения альтретамин (Hexalen® или гексаметилмеламин или НММ), бендамустин, бусульфан (Busulfex® или Myleran®), кармустин (BiCNU® или BCNU®), хлорамбуцил, циклофосфамид (Cytoxan® или Neosar®), дакарбазин (DTIC-Dome®), фотемустин, ифосфамид (Ifex®), импросульфан, ломустин (CCNU® или CeeNU®), мехлорэтамин или мустин (Mustardgen®), мелфалан (Alkeran®), нимустин, пипосульфан, ранимустин, семустин, стрептозоцин (Zanosar®), темозоломид (Temodar®), тиотепу (Thioplex®), трофосфамид (Ixoten®) и урамустин или урациловый иприт
Антрациклины	Примеры включают без ограничения акларубицин, амрубицин, даунорубицин (Daunomycin®), даунорубицин (липосомальный), доксорубицин (Adriamycin®), доксорубицин (липосомальный), эпирубицин, эзорубицин, идарубицин, митоксантрон, пирарубицин и валрубицин
Антиангиогенные вещества	Примеры включают без ограничения афлиберцепт, акситиниб (Inlyta®), бевацизумаб (Avastin®), кабозантиниб (Cometriq®), эверолимус (Afinitor® или Zortress®), леналидомид (Revlimid®), пазопаниб (Votrient®), понатиниб, рамуцирумаб (Cyramza®), ранибизумаб, регорафениб (Stivarga®), сорафениб (Nexavar®), сунитиниб (Sutent®), талидомид (Synovir® или Thalomid®) лапатиниб и вандетаниб (Caprelsa®)
Антифолаты	Примеры включают без ограничения аминоптерин, эдатрексат, фолиевую кислоту, GW1843, лометрексол, LY309887, метотрексат, нолатрексат, OSI-7904(L), пеметрексед (Alimta®), пралатрексат, ралтитрексед, триметрексат и ZD9331
Ингибиторы BCL-2	Примеры включают без ограничения АВТ-199, АВТ-263, АВТ-737, миметики ВНЗ, госсипол, обатоклакс (GX15-070), облимерсен (Genasense®; G3139; Augmerosen®) и венетоклакс
Ингибиторы Src-Abl	Примеры включают без ограничения бафетиниб (INNO-406),

	босутиниб (SKI-606), дазатиниб (BMS-354825), иматиниб (STI-571), нилотиниб (AMN-107) и понатиниб (AP-24534 или Iclusig®)
Биологические препараты	Примеры включают без ограничения BCG (TheraCys®), цитокины (такие как INF-альфа, альдеслейкин, эритропоэтин, GM-CSF, G-CSF), генную терапию (такую как CT109 или Kymriah®), MAb (такие как ритуксимаб, алемтузумаб, ипилимумаб, бевацизумаб, обинутузумаб, брентуксимаб), онколитические вирусы (такие как T-VEC или Imlygic®, H101) и лечебные вакцины (такие как сипулейцел-Т или Provenge®)
Ингибиторы CDK	Примеры включают без ограничения А-674563, абемациклиб (LY2835219), АТ-7519, AZD5438, BMS-265246, BS-181, СУС202 (росковитин; селициклиб), динациклиб (SCH-727965), флавопиридол (альвоцидиб), индирубин, JNJ-7706621, K03861, кенпауллон, LDC000067, LDC4297 (LDC044297), LY2857785, МК-8776 (SCH900776), ML167, MSC2530818, NU6027, оломуцин, ON123300, P276-00, палбоциклиб (PD-0332991), РНА-767491, РНА-793887, РНА-848125 (милциклиб), пурваланол А, пурваланол В, R547, рибоциклиб (LEE011), RO-3306, сенексин А, SNS-032 (BMS-387032), SU9516, TG003, THZ1, UCN-01 (7-гидроксистауроспорин; KRX-0601), вогонин и XL413
Ингибиторы COX-2	Примеры включают без ограничения целекоксиб (Celebrex®), эторикоксиб, лумиракоксиб (Prexige®), парекоксиб (Dynastat®), рофекоксиб и вальдекоксиб (Vextra®)
Ингибиторы CTLA-4	Примеры включают без ограничения ипилимумаб (MDX-010) и тремелимумаб (10D1)
Ингибиторы ДНК-метилтрансфераз	Примеры включают без ограничения 1-гидразинофталазин, 5,6-дигидро-5-азациитидин, 5-аза-2'-дезоксцитидин, 5-аза-С (5-азациитидин; азациитидин), 5-фтор-2'-дезоксцитидин, арабинозил-5-азациитидин, децитабин, дисульфирам, доксорубин, EGCG, EGX30P, гидралазин, MG98, нанаомицин А, нанаомицин С, прокаинамид, прокаин, псаммаплин А, RG108, SGI-1027, синефунгин, тиогуанин и зебуларин
Ингибиторы ERK	Примеры включают без ограничения AG1478, AG99,

	андрографолид, апигенин, BAY 43-9006, CAY10561, DEL-22379, ингибитор ERK III, ERK5-IN-1, FR 180204, GDC0994, GDC-0994, GW5074, гиперидин, ISIS 5132, KO947, МК-8353 (SCH900353), ML-9, PD169316, PD173074, плюрипотин, пурваланол, ингибитор ERK пирозолилпиррола, SB203580, SC-1, SCH772984, SL327, SP600125, SU4984, уликсертиниб (BVD-523, VRT752271), VX-11e (ERK-11e; TCS ERK 11e) и XMD 8-92
Ингибиторы фарнезилтрансферазы	Примеры включают без ограничения BMS-214662, CP-609754, DK8G557, FTI-277, L744832, L778123, лонафарниб (Sarasar®; SCH66336), манумицин А и R115777 (Zarnestra®; типифарниб)
Ингибиторы FLT3	Примеры включают без ограничения креноланиб безилат (CP-868596-26), гилтеритиниб (ASP2215), лестауртиниб (CEP-701), мидостаурин (Rydapt®, PKC412), пекидартиниб (PLX3397), пронатиниб (AP24534), квизартиниб (AC220), SKLB1028, сорафениб (Nexavar®), сунитиниб (Sutent®, SU11248) и XL999
Ингибиторы HDAC	Примеры включают без ограничения 4SC-202, абексинонат (PCI-24781), апицидин, AR-42, АТРА, белинонат (PXD101), BG-45, BRD73954, CAY10603, CG200745, чидамид, CHR-2845, CHR-3996, цитариностат (ACY-241), CUDC-101, CUDC-907, куркумин, дацинонат (LAQ824), дроксинонат, энтинонат (MS-275), FR901228, гивинонат (ITF2357), HBI-8000, HPOB, ITSA-1, кветрин, LAQ824, ларгазол, LMK-235, M344, MC-1568, бигидроксамид м-карбоксициннамовой кислоты, ME-344, моцетинонат (MGCD0103), некстурастат А, оксамфлатин, панобинонат (LBH589), праинонат (SB939), пироксамид, квизинонат (JNJ-26481585), ресминонат (4SC-201), RG2833 (RGFP109), RGFP966, риколинонат (ACY-1215), ромидепсин (FK228; депсипептид), ромидепсин (истодакс), сантакрузамат А (CAY10683), SB939, SBHA, скриптаид, сульфорафан, тацедиалин (CI994) PCI-34051, тасквинимод, TMP-195, TMP-269, трапоксин А, трихостатин А, тубацин, тубастатин А, вальпроевую кислоту (как Mg вальпроат) и воринонат (SANA)
Ингибиторы передачи сигналов hedgehog	Примеры включают без ограничения AY 9944, BMS-833923 (XL139), GANT58, GANT61, HPI-4, JK184, LEQ 506, PF-04449913, SANT-1, SANT-2, сонидегиб (LDE-225; Odomzo®),

	ТАК-441 и висмодегиб (PI-926; Erivedge®)
Ингибиторы HIF	Примеры включают без ограничения 2-метоксиэстрадиол, бортезомиб, камптотецин, эхиномицин, ENMD-1198, милтефозин, перифозин, ромидепсин и темсиролимус
Гормональная терапия	Примеры включают без ограничения 4(5)-имидазолы, 4-гидрокситамоксифен, аминоклутетимид, анастрозол (Arimidex®), бикалутамид мегестрола ацетат, диэтилстилбестрол, эстрас, экземестан (Aromasin®), флуоксиместерон, флутамид, фулвестрант (Faslodex®), гозерелин (Zoladex®), кеоксифен, летрозол (Femara®), леупрорелин, LY 117018, медроксипрогестерона ацетат, нилутамид, октреотид, онапристон, полиэстрадиола фосфат, ралоксифен, тамоксифен, торемифен, торемифен (Fareston®) и триоксифен
Ингибиторы MEK	Примеры включают без ограничения AR-119/RDEA119 (BAY 869766), арктигенин, ARRY-438162, AS-701173, AS-701255, AS703026, AZD6244 (ARRY-142886), AZD8330 (ARRY-704), биниметиниб (MEK162), CI-1040 (PD184352), E6201, GDC-0623, GDC-0973 (XL518; кобиметиниб), гипотимицин, PD0325901, PD0325901, PD181461, PD98059, пимасертиб, рефаметиниб, RO09-2210, RO4927350, RO4987655, RO5068760, RO5126766, селуметиниб, ТАК-733, траметиниб (GSK1120212), U0126 и WX-554
Ингибиторы митоза	Примеры включают без ограничения колхицины, глазиовианин А, гризеофульвин, подофиллотоксин, таксаны, винбластин, винкристин, виндезин и винорельбин
Ингибиторы mTOR - количество, усиливающее иммунитет, которое обычно ниже терапевтической дозы	Примеры включают без ограничения ABT578, AZD2014, AZD8055, BEZ235, CC-223, эверолимус (RAD001), GSK2126458, INK128 (MLN-0128), Ku-0063794, LY294002, NVP-BEZ235, OSI-027, PI-103, PP242, рапамицин (Sirolimus®), ридафоролимус (Deforolimus®; AP-23573), темсиролимус (CCI-779) и XL765
Мультикиназные ингибиторы	Примеры включают без ограничения AT9283, дазатиниб, лестауртиниб, мидостаурин (Rydapt®), мотесаниб, нератиниб

	(НКI-272), нилотиниб, пазопаниб, регорафениб, сорафениб, сунитиниб, вандетаниб и XL184.
Азотистый иприт	Примеры включают без ограничения бендамустин, хлорамбуцил, хлорнафазин, циклофосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлорэтамин, мехлоретамин оксидгидрохлорид, мелфалан, мустин, новембицин, фенестерин, преднимустин, трофосфамид, урациловый иприт, урамустин
Ингибиторы синтеза ДНК	Примеры включают без ограничения 3,4-дигидроксибензиламин, 5-фтордезоксисуридин, кладрибин, цитарабин, даунорубицин, этопозид, флутарабин, гидроксимочевину, идарубицин, метотрексат, митоксантрон и пралатрексат
Ингибиторы PD-1	Примеры включают без ограничения AMP-224, AMP-514, атезолизумаб (RG7446; MPDL3280A), BMS-936559, дурвалумаб, MAB005, MDX-1106, MEDI4736, MSB0010718C (A09-246-2), ниволумаб (BMS936558), пембролизумаб (Lambrolizumab®; MK-3475; KEYTRUDA®) и пидилизумаб (CT-011) Антитела к PD-1: Примеры включают без ограничения ABCAM® (AB137132), AFFYMETRIX EBIOSCIENCE (J105; J116; M1H4), амплимун (AMP 514), авелумаб (Bavencio®) и BIOLEGEND® (EH12.2H7; RMPI-14)
Ингибиторы RAF	Примеры включают без ограничения AZ 628, CCT196969, CEP-32496, дабрафениб (GSK2118436), энкорафениб (LGX818), GDC-0879, GW5074, LY3009120, MLN2480, NVP-BHG712, PLX-4720, PLX-7904, RAF265, RO5126766 (CH5126766), SB590885, сорафениба тозилат, ТАК-632, вемурафениб (PLX4032; RG7204) и ZM 336372
Ингибиторы RAS	Примеры включают без ограничения дельтаразин, лонафарниб, реолизин, салиразиб, siG12D LODER, SML-8-73-1 и типифарниб
Другие	Примеры включают без ограничения 5-аминолевулиновую кислоту, афатиниб, алектиниб, альтретамин, антитела к CD3 и/или к CD33 (например, висилизумаб, гемтузумаб, AMG330), антипролиферативные антитела, апрепитант, триоксид

	<p>мышьяка, бензодопу, модификаторы биологического ответа, бисфосфонаты (такие как этридоновая, клодроновая, тилудроновая, памидроновая, алендроновая, ибандроновая, ризедроновая, золедроновая кислоты), блеомицин, блинатумомаб (AMG103; Blynicyto®), бригатиниб (Alunbrig®), бусерелин, кабазитаксел, карбоквон, церитиниб, кризотиниб, дактиномицин, дегареликс, деносумаб, дексаметазон, дифторметилорнитин (DFMO), дронабинол, энаседениб (AG-221), эпотилон А или В, эрибулин, эрлотиниб, гефитиниб, агонисты гонадорелина, гранисетрон, ингибиторы гепариназы, ингибиторы гистондеацетилазы, гистрелин, ибрутиниб, инотузумаба озогамицин (Besponsa®), иксабепилон, ленватиниб, леупролид, леволейковорин, ингибиторы матриксной металлопротеиназы (такие как маримастан (BB-2516), приномастан (AG3340), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B, AAJ996), ингибиторы метионинаминопептидазы, метуредопу, митомицин, митотан, набилон, нецитумумаб, нирапариб (Zejula®), олапариб (AZD-2281; Lynparza®), осимертиниб (Tagrisso®), палоносетрон, панитумумаб, пертузумаб, порфирмер натрия, ревлимид, талидомид, типирацил, трабедекин, трастузумаб, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамида, триэтиленэтиофосфорамида, триметилломеламин и уредопу</p>
--	---

В вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе (например, ингибитор RTPN2), может быть введено отдельно или в комбинации, или в сочетании с другой терапией или другим средством. Под «комбинацией» подразумевается (а) составление рассматриваемой композиции, содержащей рассматриваемое соединение (т. е. соединение, описанное в данном документе) вместе с другим средством и (б) применение рассматриваемой композиции отдельно от другого средства в качестве общей схемы лечения. Под «сочетанием» подразумевается, что другая терапия или средство вводится одновременно, параллельно или последовательно с рассматриваемой композицией, содержащей соединение, раскрытое в данном документе, без определенных временных ограничений, где такое совместное введение обеспечивает терапевтический эффект.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый способ лечения (например, способ, включающий соединение, описанное в данном документе) сочетают с хирургическим вмешательством, клеточной терапией, химиотерапией, облучением и/или

иммуносупрессивными средствами. Кроме того, композиции настоящего изобретения (например, соединение, описанное в данном документе) могут быть объединены с другими терапевтическими средствами, такими как другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или противорвотные средства), обезболивающие средства, цитопротекторные средства, иммуностимуляторы, иммуномодулирующие средства и их комбинации.

В одном варианте осуществления рассматриваемый способ лечения (например, способ, включающий соединение, описанное в данном документе) комбинируют с химиотерапевтическим средством.

Иллюстративные примеры химиотерапевтических средств включают антрациклины (например, доксорубицин (например, липосомальный доксорубицин)), винка-алкалоиды (например, винбластин, винкристин, виндезин, винорелбин), алкилирующее средство (например, циклофосфамид, декарбазин, мелфалан, ифосфамид, темозоломид), антитело к иммунным клеткам (например, алемтузамаб, гемтузумаб, ритуксимаб, отатумумаб, тоситумомаб, брентуксимаб), антиметаболит (включая, например, антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пиримидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезаминазы (например, флударабин)), агонист TNFR, индуцируемый глюкокортикоидами, связанными с белком TNFR (GITR), ингибитор протеасомы (например, аклациномицин А, глиотоксин или бортезомиб), иммуномодулятор, такой как талидомид или производное талидомида (например, леналидомид). Дополнительные химиотерапевтические средства, которые предполагается применять в комбинации, включают бусульфан (Myleran®), инъекционный бусульфан (Busulfex®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytosan® или Neosar®), цитарабин, цитозина арабинозид (Cytosar-U®), цитарабин в виде липосомной инъекции (DepoCyt®), даунорубицина гидрохлорид (Cerubidine®), даунорубицина цитрат в виде липосомной инъекции (DaunoXome®), дексаметазон, доксорубицина гидрохлорид (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), флударабина фосфат (Fludara®), гидроксимочевину (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), митоксантрон (Novantrone®), гемтузумаба озогамицин (Mylotarg®), анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), блеомицина сульфат (Blenoxane®), инъекционный бусульфан (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксидеозокси-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин-D, космеган), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), 5-флуороурацил (Adrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксидеозоксицитидин), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), феникс (Yttrium90/MX-DTPA), пентостатин, полифепрозан 20 с имплантатом кармустина (Gliadel®), тамоксифена цитрат (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone®), топотекана гидрохлорид для инъекций (Nucamptin®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®) и винорельбин (Navelbine®).

Противораковые средства, представляющие особый интерес для комбинаций с соединением настоящего изобретения, включают антрациклины; алкилирующие средства; антиметаболиты; лекарственные средства, которые ингибируют кальцийзависимую фосфатазу кальциневрин или киназу p70S6 FK506) или ингибируют киназу p70S6; ингибиторы mTOR; иммуномодуляторы; антрациклины; винка-алкалоиды; ингибиторы протеосом; агонисты G1TR; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибитор киназы CDK4; ингибитор ВТК; ингибитор киназы MKN; ингибитор киназы DGK; или онколитический вирус.

Примеры антиметаболитов включают без ограничения пиримидиновые аналоги, пуриновые аналоги и ингибиторы аденозиндезаминазы): метотрексат (Rheumatrex®, Trexall®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®, Fluoroplex®), флоксуридин (FUDF®), цитарабин (Cytosar-U®, Tarabine PFS), 6-меркаптопурин (Puri-Nethol®), 6-тиогуанин (Thioguanine Tabloid®), флударабина фосфат (Fludara®), пентостатин (Nipent®), пеметрексед (Alimta®), ралтитрексед (Tomudex®), кладрибин (Leustatin®), клофарабин (Clofarex®, Clolar®), азацитидин (Vidaza®), децитабин и гемцитабин (Gemzar®). Предпочтительные антиметаболиты включают цитарабин, клофарабин и флударабин.

Примеры алкилирующих средств включают без ограничения азотистые иприты, производные этиленмина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены): урациловый иприт (Aminouracil Mustard®, Chlorethaminacil®, Demethyldopan®, Desmethyldopan®, Haemanthamine®, Nordopan®, Uracil nitrogen Mustard®, Uracillost®, Uracilmostaza®, Uramustin®, Uramustine®), хлорметин (Mustargen®), циклофосфамид (Cytoxan®, Neosar®, Clafen®, Endoxan®, Procytox®, Revimmune™), ифосфамид (Mitoxana®), мелфалан (Alkeran®), хлорамбуцил (Leukeran®), пипоброман (Amedel®, Vercyte®), триэтиленмеламин (Hemel®, Hexalen®, Hexastat®), триэтилтиофосфорамин, темозоломид (Temodar®), тиотепу (Thioplex®), бусульфан (Busilvex®, Myleran®), кармустин (BiCNU®), ломустин (SeeNU®), стрептозоцин (Zanosar®) и дакарбазин (DTIC-Dome®). Дополнительные примеры алкилирующих средств включают без ограничения оксалиплатин (Eloxatin®); темозоломид (Temodar® и Temodal®); дактиномицин (также известный как актиномицин-D, Cosmegen®); мелфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фенилаланиновый иприт, Alkeran®); альтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Hexalen®); кармустин (BiCNU®); бендамустин (Treanda®); бусульфан (Busulfex® и Myleran®); карбоплатин (Paraplatin®); ломустин (также известный как CCNU, SeeNU®); цисплатин (также известный как CDDP, Platinol® и Platinol®-AQ); хлорамбуцил (Leukeran®); циклофосфамид (Cytoxan® и Neosar®); дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, DTIC-Dome®); альтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), Hexalen®); ифосфамид (Ifex®); преднумустин; прокарбазин (Matulane®); мехлорэтамиин (также известный как азотистый иприт, мустарген и мехлорэтамина гидрохлорид, Mustargen®); стрептозоцин (Zanosar®); тиотепу (также известную как тиофосфоамид, TESPА и TSPA, Thioplex®); циклофосфамид (Endoxan®, Cytoxan®, Neosar®, Procytox®, Revimmune®); и бендамустин HCl (Treanda®).

В аспекте композиции, представленные в данном документе, могут быть введены в комбинации с лучевой терапией, например, облучением. Облучение всего тела может быть введено на уровне 12 Гр. Доза облучения может содержать кумулятивную дозу 12 Гр на все тело, включая здоровые ткани. Доза облучения может содержать от 5 Гр до 20 Гр. Доза облучения может составлять 5 Гр, 6 Гр, 7 Гр, 8 Гр, 9 Гр, 10 Гр, 11 Гр, 12 Гр, 13 Гр, 14 Гр, 15 Гр, 16 Гр, 17 Гр, 18 Гр, 19 Гр или до 20 Гр. Облучение может быть облучением всего тела или части тела. В случае, если облучение представляет собой облучение всего тела, оно может быть равномерным или неравномерным. Например, если облучение может быть неравномерным, узкие участки тела, такие как шея, могут получить большую дозу, чем широкие участки, такие как бедра.

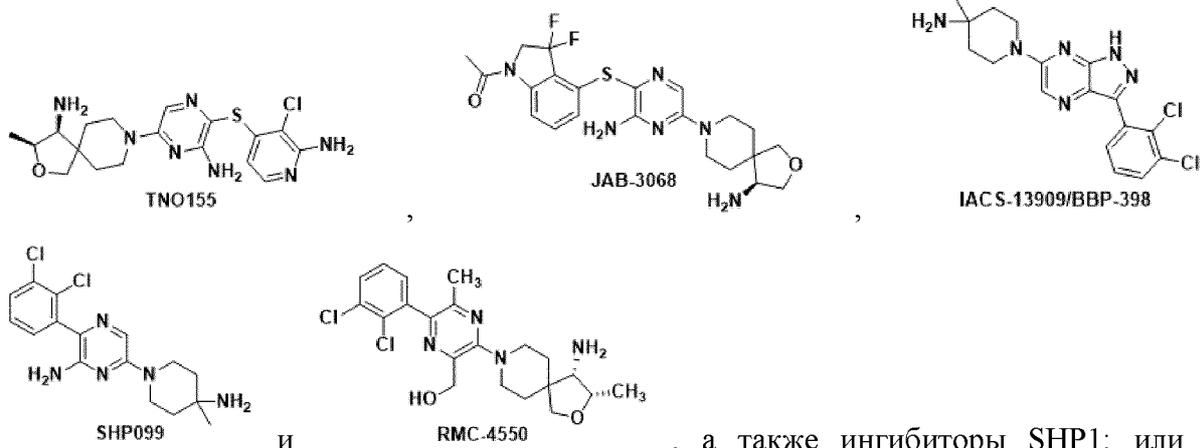
Если требуется, иммуносупрессивное средство может быть использовано в сочетании со способом лечения субъекта. Иллюстративные примеры иммуносупрессивных средств включают без ограничения циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, микофенолат и FK506, антитела или другие иммунодеструктивные средства, такие как CAMPATH, антитела к CD3 (например, муромонаб, отоликсизумаб) или другие терапии антителами, цитоксин, флударабин, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофеноловую кислоту, стероиды, FR901228, цитокины и облучение, пептидную вакцину и любую их комбинацию. В соответствии с раскрытым в настоящее время объектом, описанные выше различные способы могут включать введение по меньшей мере одного иммуномодулирующего средства. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере одно иммуномодулирующее средство выбрано из группы, состоящей из иммуностимулирующих средств, средств иммунной блокады контрольных точек (например, средств блокады или ингибиторов генов контрольных точек иммунитета, таких как, например, PD-1, PD-L1, CTLA-4, IDO, TIM3, LAG3, TIGIT, VTLA, VISTA, ICOS, KIR и CD39), средств лучевой терапии, средств химиотерапии и их комбинаций. В некоторых вариантах осуществления иммуностимулирующие средства выбраны из группы, состоящей из IL-12, агониста костимулирующего моноклонального антитела и их комбинаций. В одном варианте осуществления иммуностимулирующее средство представляет собой IL-12. В некоторых вариантах осуществления агонист костимулирующего моноклонального антитела выбран из группы, состоящей из антитела к 4-1BB (например, урелумаб, PF-05082566), антитела к OX40 (погализумаб, таволиксизумаб, PF-04518600), антитела к ICOS (BMS986226, MEDI-570, GSK3359609, JTX-2011) и их комбинаций. В одном варианте осуществления агонист костимулирующего моноклонального антитела представляет собой антитело к 4-1 BB. В некоторых вариантах осуществления средства иммунной блокады контрольных точек выбраны из группы, состоящей из антител к PD-L1 (атезолизумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559), антител к CTLA-4 (например, тремелидумаб, ипилимумаб), антител к PD-1 (например, пембролизумаб, ниволумаб), антител к LAG3 (например, C9B7W, 410C9), антител к B7-H3 (например, DS-5573a), антител к TIM3 (например, F38-2E2), а также их комбинаций. В одном варианте осуществления средство иммунной блокады контрольных точек представляет собой антитело к PD-L1. В некоторых случаях соединение настоящего

изобретения может быть введено субъекту в сочетании (например, до, одновременно или после) с трансплантацией костного мозга, абляционной терапией Т-клеток с использованием химиотерапевтических средств, таких как флударабин, дистанционная лучевая терапия (ХРТ), циклофосфамид или антитела, такие как ОКТ3 или САМРАТН. В некоторых случаях экспансированные клетки могут быть введены до или после хирургического вмешательства. В качестве альтернативы, композиции, содержащие соединение, описанное в данном документе, можно вводить с иммуностимуляторами. Иммуностимуляторами могут быть вакцины, колониестимулирующие средства, интерфероны, интерлейкины, вирусы, антигены, ко-стимулирующие средства, средства иммуногенности, иммуномодуляторы или иммунотерапевтические средства. Иммуностимулятор может быть цитокином, например, интерлейкином. Один или более цитокинов могут быть введены с помощью модифицированных клеток, представленных в данном документе. Цитокины могут использоваться для усиления функции модифицированных Т-лимфоцитов (включая адоптивно перенесенные опухолеспецифические цитотоксические Т-лимфоциты) для экспансии в опухолевом микроокружении. В некоторых случаях ИЛ-2 может быть использован для облегчения размножения модифицированных клеток, описанных в данном документе. Также могут использоваться цитокины, такие как ИЛ-15. Другие релевантные цитокины в области иммунотерапии также могут быть использованы, такие как ИЛ-2, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-15, ИЛ-21 или любая их комбинация. Интерлейкином может быть ИЛ-2 или алдеслейкин. Алдеслейкин может быть введен в низкой или высокой дозе. Высокодозовая схема введения алдеслейкина может включать в себя введение алдеслейкина внутривенно каждые 8 часов, в зависимости от переносимости, в количестве около 14 доз по 0,037 мг/кг (600 000 МЕ/кг). Иммуностимулятор (например, алдеслейкин) может быть введен в течение 24 часов после введения клеток. Иммуностимулятор (например, алдеслейкин) можно вводить в виде инфузии в течение около 15 минут приблизительно каждые 8 часов в течение около 4 дней после клеточной инфузии. Иммуностимулятор (например, алдеслейкин) может быть введен в дозе от около 100 000 МЕ/кг, 200 000 МЕ/кг, 300 000 МЕ/кг, 400 000 МЕ/кг, 500 000 МЕ/кг, 600 000 МЕ/кг, 700 000 МЕ/кг, 800 000 МЕ/кг, 900 000 МЕ/кг или до около 1 000 000 МЕ/кг. В некоторых случаях алдеслейкин можно вводить в дозе от около 100 000 МЕ/кг до 300 000 МЕ/кг, от 300 000 МЕ/кг до 500 000 МЕ/кг, от 500 000 МЕ/кг до 700 000 МЕ/кг, от 700 000 МЕ/кг до около 1 000 000 МЕ/кг.

В некоторых других вариантах осуществления любые соединения данного документа, способные модулировать белок РТРN2, могут быть введены в комбинации или в сочетании с одним или более фармакологически активными средствами, включая без ограничения: (1) ингибитор МЕК (например, МЕК1, МЕК2) или его мутанты (например, траметиниб, кобиметиниб, биниметиниб, селуметиниб, рефаметиниб); (2) ингибитор рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) и/или его мутанты (например, афатиниб, эрлотиниб, gefitinib, лапатиниб, цетуксимаб, панитумумаб, осимертиниб, олмутиниб,

EGF-816); (3) иммунотерапевтическое средство (например, средства иммунной блокады контрольных точек, как раскрыто в данном документе); (4) таксан (например, паклитаксел, доцетаксел); (5) антиметаболиты (например, антифолаты, такие как метотрексат, ралтитрексед, аналоги пиридина, такие как 5-фторурацил (5-FU), аналоги рибонуклеозида и дезоксирибонуклеозида, капецитабин и гемцитабин, аналоги пурина и аденозина, такие как меркаптопурин, тиогуанин, кладрибин и пентостатин, цитарабин (ara C), флударабин); (6) ингибитор FGFR1 и/или FGFR2 и/или FGFR3 и/или его мутантов (например, нинтеданиб); (7) ингибитор митотической киназы (например, ингибитор CDK4/6, такой как, например, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб); (8) антиангиогенное лекарственное средство (например, антитело к VEGF, такое как, например, бевацизумаб); (9) ингибитор топоизомеразы (например, эпиподофиллотоксины, такие как этопозид и этофос, тенипозид, амсакрин, топотекан, иринотекан, митоксантрон); (10) платиносодержащее соединение (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин); (11) ингибитор ALK и/или его мутанты (например, кризотиниб, алектиниб, энтректиниб, бригатиниб); (12) ингибитор c-MET и/или его мутанты (например, K252a, SU11274, PNA665752, PF2341066); (13) ингибитор BCR-ABL и/или его мутанты (например, иматиниб, дазатиниб, нилотиниб); (14) ингибитор ErbB2 (Her2) и/или его мутанты (например, афатиниб, лапатиниб, трастузумаб, пертузумаб); (15) ингибитор AXL и/или его мутанты (например, R428, амуватиниб, XL-880); (16) ингибитор NTRK1 и/или его мутанты (например, мерестиниб); (17) ингибитор RET и/или его мутанты (например, BLU-667, ленватиниб); (18) ингибитор A-Raf, и/или B-Raf, и/или C-Raf и/или их мутанты (RAF-709, LY-3009120); (19) ингибитор ERK и/или его мутанты (например, уликсертиниб); (20) ингибитор MDM2 (например, с HDM-201, NVP-CGM097, RG-71 12, МК-8242, RG-7388, SAR405838, AMG-232, DS-3032, RG-7775, APG-115); (21) ингибитор mTOR (например, рапамицин, темсиролимус, эверолимус, ридафоролимус); (22) ингибитор BET (например, I-BET 151, I-BET 762, OTX-015, TEN-010, CPI-203, CPI-0610, олионон, RVX-208, ABBC-744, LY294002, AZD5153, MT-1, MS645); (23) ингибитор IGF1/2 и/или IGF1-R (например, ксентузумаб, MEDI-573); (24) ингибитор CDK9 (например, DRB, флавопиридол, CR8, AZD 5438, пурваланол B, AT7519, динациклиб, SNS-032); (25) ингибитор фарнезилтрансферазы (например, типифарниб); (26) ингибитор SHIP-пути, включая ингибитор SHIP2 (например, 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пирозин-2-амин), а также ингибиторы SHIP1; (27) ингибитор SRC (например, дазатиниб); (28) ингибитор JAK (например, тофацитиниб); (29) ингибитор PARP (например, олапариб, рупапариб, нирапариб, талазопариб), (30) ингибитор ВТК (например, ибрутиниб, акалабрутиниб, занубрутиниб), (31) ингибитор ROS1 (например, энтректиниб), (32) ингибитор FLT3,

HDAC, VEGFR, PDGFR, LCK, Bcr-Abl или AKT или (33) ингибитор мутанта KrasG12C (например, включая без ограничения AMG510, MRTX849 и любые ковалентные ингибиторы, связывающиеся с цистеиновым остатком 12 Kras, структуры этих соединений являются общеизвестными)( например, ингибитор Ras G12C, как описано в US20180334454, US20190144444, US20150239900, US10246424, US20180086753, WO2018143315, WO2018206539, WO20191107519, WO2019141250, WO2019150305, US9862701, US20170197945, US20180086753, US10144724, US20190055211, US20190092767, US20180127396, US20180273523, US10280172, US20180319775, US20180273515, US20180282307, US20180282308, WO2019051291, WO2019213526, WO2019213516, WO2019217691, WO2019241157, WO2019217307, WO2020047192, WO2017087528, WO2018218070, WO2018218069, WO2018218071, WO2020027083, WO2020027084, WO2019215203, WO2019155399, WO2020035031, WO2014160200, WO2018195349, WO2018112240, WO2019204442, WO2019204449, WO2019104505, WO2016179558, WO2016176338 или связанных с ними патентов и заявок, каждая из которых включена посредством ссылки во всей своей полноте), (34) ингибитор SHC (например, PP2, AID371185), (35) ингибитор GAB (например, GAB-0001), (36) ингибитор GRB, (37) ингибитор PI-3 киназы (например, иделалисиб, копанлисиб, дувелисиб, алпелисиб, тазелисиб, перифозин, бупарлисиб, умбралисиб, NVP-BEZ235-AN), (38) ингибитор MAPK, (39) CDK4/6 (например, палбоциклиб, рибоциклиб, абемациклиб) или (40) ингибитор MAPK (например, VX-745, VX-702, RO-4402257, SCIO-469, BIRB-796, SD-0006, PH-797804, AMG-548, LY2228820, SB-681323, GW-856553, RWJ67657, BCT-197) или (41) ингибитор SHP-пути, включая ингибитор SHP2 (например, 6-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-3-(2,3-дихлорфенил)пиразин-2-амин, RMC-4630, ERAS-601,



и RMC-4550), а также ингибиторы SHP1; или (42) ингибитор мутанта Kras (например, Kras G12D, включая соединение, описанное в WO2021041671, WO2021107160, WO2021091967, WO2021142252, WO2021150613, WO2021211864, WO2021118877, WO2021081212, WO2021108683, KRas G12C, KRas G12D,

KRas G12S, KRas G12V, KRas G13D, KRas G13C или KRas G13V). В некоторых вариантах осуществления любое из соединений данного документа, которое способно ингибировать белок RTPN2, может быть введено в комбинации или в сочетании с одним или более средствами иммунной блокады контрольных точек (например, антитело к PD-1 и/или к PD-L1, антитело к CTLA-4).

В вариантах осуществления соединение, описанное в данном документе, может быть введено в комбинации или совместно с ингибитором SOS (например, SOS1), включая соединение, описанное в WO2021173524, WO2021203768, WO2020180770, WO2020180768, WO2021092115, WO2018172250, WO2019201848, WO2018115380, WO2019122129 или WO2021127429; все из которых включены в данный документ посредством ссылки для любых целей.

В аспекте настоящее изобретение представляет способ усиления иммунитета у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение (например, системное введение) ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) субъекту, тем самым для усиления иммунитета субъекта.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет собой способ усиления иммунитета у нуждающегося в этом субъекта, включающий (например, временное) подавление экспрессии или активности RTPN2 *in vivo* в клетке субъекта, тем самым для усиления иммунитета субъекта.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет способ усиления иммунитета у нуждающегося в этом субъекта, включающий (a) выбор субъекта, в котором клетка субъекта проявляет экспрессию или активность RTPN2; и (b) подавление экспрессии или активности RTPN2 в клетке субъекта, тем самым для усиления иммунитета субъекта.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет собой способ усиления иммунитета у нуждающегося в этом субъекта, включающий (a) введение субъекту лимфоидной клетки, где лимфоидная клетка содержит (i) последовательность химерного T-клеточного рецептора (TCR), кодирующую слитый белок T-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где каждый TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном; и (b) отдельное введение субъекту ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе), тем самым для усиления иммунитета субъекта.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет способ усиления иммунитета клетки, включающий (a) приведение клетки в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе); и (b) введение в клетку (i) последовательности химерного T-клеточного рецептора (TCR), кодирующей слитый белок T-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательности химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующей CAR, где каждый TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном, тем самым для усиления иммунитета субъекта, где (a) проводится до или одновременно с (b), тем самым для усиления иммунитета клетки.

В другом аспекте настоящее изобретение представляет способ повышения эффективности или снижения побочного эффекта клеточной терапии для нуждающегося в этом субъекта, включающий (а) введение субъекту клетки, содержащей последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где CAR содержит антигенсвязывающий домен и внутриклеточный сигнальный домен, где внутриклеточный сигнальный домен минимально необходим для активации CAR после связывания с антигеном; и (b) введение ингибитора PTNP2 (например, соединения, описанного в данном документе) указанному субъекту до, одновременно с или после (a).

В другом аспекте настоящее изобретение представляет собой способ повышения эффективности или снижения побочных эффектов клеточной терапии для нуждающегося в этом субъекта, включающий (а) введение субъекту субтерапевтического количества клетки, содержащей последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, и (b) введение ингибитора PTNP2 (например, соединения, описанного в данном документе) указанному субъекту до, одновременно с или после (a).

При практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, клетка или множество таких клеток могут быть введены (например, системно введены) субъекту. В некоторых случаях клетка может быть лимфоидной клеткой, которая визуально содержит (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора (TCR), кодирующую слитый белок Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где каждый TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном. В некоторых случаях клетка может быть введена (например, с помощью системного введения) субъекту последовательно (например, до или после) или одновременно с введением (например, системным введением) субъекту ингибитора PTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе). Клетка может быть подвергнута предварительному приведению в контакт с ингибитором PTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе). Альтернативно, клетку не следует или не нужно приводить в контакт с ингибитором PTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) перед введением субъекту.

В некоторых вариантах осуществления (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора и/или (ii) последовательность CAR может быть введена в клетку непосредственно (например, через раствор, содержащий (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора и/или (ii) последовательность CAR), с помощью химических средств (например, через один или более носителей, таких как липосомы, для доставки одной или более последовательностей нуклеиновых кислот, содержащих (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора и/или (ii) последовательность CAR), и/или с помощью вирусных средств (например, при доставке одной или более последовательностей нуклеиновых кислот, содержащих (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора и/или (ii) последовательность CAR). В случае вирусных средств последовательность с одной или более нуклеиновыми кислотами может быть введена в хромосому клетки, например, в ядерную хромосому и/или митохондриальную хромосому.

В других вариантах осуществления последовательность с одной или более нуклеиновыми кислотами не может или не должна быть введена в хромосому клетки и, как таковая, может быть введена в клетку в виде эпихромосомной молекулы (например, линейной или кольцевой молекулы нуклеиновой кислоты). В некоторых вариантах осуществления клетка может быть лимфоидной клеткой.

После введения (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора и/или (ii) последовательность CAR может сохраняться в клетке по меньшей мере 1 день, 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 день, 22 дня, 23 дня, 24 дня, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 день, 2 месяца, 3 месяца, 4 месяца, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 13 месяцев, 14 месяцев, 15 месяцев, 16 месяцев, 17 месяцев, 18 месяцев, 19 месяцев, 20 месяцев, 21 месяц, 22 месяца, 23 месяца, 24 месяца, 3 года, 4 года, 5 лет или более или любое время между этим. После введения (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора и/или (ii) последовательность CAR может сохраняться в клетке в течение не более 5 лет, 4 лет, 3 лет, 24 месяцев, 23 месяцев, 22 месяцев, 21 месяца, 20 месяцев, 19 месяцев, 18 месяцев, 17 месяцев, 16 месяцев, 15 месяцев, 14 месяцев, 13 месяцев, 12 месяцев, 11 месяцев, 10 месяцев, 9 месяцев, 8 месяцев, 7 месяцев, 6 месяцев, 5 месяцев, 4 месяцев, 3 месяцев, 2 месяцев, 31 дня, 30 дней, 29 дней, 28 дней, 27 дней, 26 дней, 25 дней, 24 дней, 23 дней, 22 дней, 21 дня, 20 дней, 19 дней, 18 дней, 17 дней, 16 дней, 15 дней, 14 дней, 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дня, 2 дней, 1 дня или меньше или любое время между этим.

В некоторых вариантах осуществления введение в клетку (i) последовательности химерного Т-клеточного рецептора и/или (ii) последовательности CAR может быть выполнено последовательно (например, до или после) или одновременно с приведением клетки в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе). При последовательном введении введение (i) последовательности химерного Т-клеточного рецептора и/или (ii) последовательности CAR и приведение в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) может осуществляться одним и тем же путем (например, инъекциями в одно и то же место; таблетками, принимаемыми перорально в одно и то же время) или другим путем (например, таблеткой, принимаемой перорально во время внутривенной инфузии). При одновременном введении, например, первая композиция, содержащая (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора и/или (ii) последовательность CAR, и вторая композиция, содержащая ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе), могут быть частью одной и той же композиции (например, одной и той же соответствующей среды или терапевтической схемы).

Приведение в контакт клетки с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе), системно и/или временно, как описано в настоящем изобретении, может снизить передачу сигналов RTPN2 путем снижения активности RTPN2

или экспрессии RTPN2 в клетке. Например, клетку можно культивировать в подходящей среде, в которую вносят ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) в течение периода времени, достаточного для такого снижения (или ингибирования). В зависимости от выбора типа ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе), стадия приведения в контакт может осуществляться путем прямого физического контакта, давления (например, путем изменения формы клетки посредством сдавливания), химическими средствами (например, липосомами для доставки ингибиторов RTPN2 на основе нуклеиновых кислот) или вирусными средствами (например, при доставке ингибиторов RTPN2 на основе кшРНК, миРНК или CRISPR). Ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) может быть непосредственно введен в лимфоидную клетку субъекта *ex vivo* или *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления клетка может быть в организме субъекта, а ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) может быть введен (например, системно) субъекту для приведения в контакт с клеткой *in vivo*. При таком введении по меньшей мере часть ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) может находиться в контакте с клеткой (например, лимфоидной клеткой, раковой или опухолевой клеткой и т. п.) субъекта *in vivo*. Композиция (например, терапевтическая схема), содержащая ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе), может быть введена в целевой участок, содержащий клетку (например, клетка может быть частью сосудистой или лимфатической системы субъекта или представляющей интерес локализованной ткани или опухоли). В качестве альтернативы или в дополнение к этому композиция, содержащая ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе), может быть введена в участок, отличный от целевого участка. При таком введении ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) может быть направлен в целевой участок или клетку путем диффузии или через среду, такую как биологическая жидкость (например, кровь).

При приведении в контакт клетки (например, лимфоидной клетки) с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) *ex vivo*, клетка может быть обработана композицией (например, раствором), содержащей ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) в течение по меньшей мере 1 минуты, 2 минут, 3 минут, 4 минут, 5 минут, 6 минут, 7 минут, 8 минут, 9 минут, 10 минут, 20 минут, 30 минут, 40 минут, 50 минут, 60 минут, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 12 часов, 16 часов, 20 часов, 24 часов, 3 дней, 4 дней, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 13 дней, 14 дней, 15 дней, 16 дней, 17 дней, 18 дней, 19 дней, 20 дней, 21 дня, 22 дней, 23 дней, 24 дней, 25 дней, 26 дней, 27 дней, 28 дней, 29 дней, 30 дней, 31 дня, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или больше или любое время между этим. Клетку можно обрабатывать композицией, содержащей ингибитор RTPN2, не более 6 месяцев, 5 месяцев, 4 месяцев, 3 месяцев, 2 месяцев, 31 дня, 30 дней, 29 дней, 28 дней, 27 дней, 26 дней, 25 дней, 24 дней, 23

дней, 22 дней, 21 дня, 20 дней, 19 дней, 18 дней, 17 дней, 16 дней, 15 дней, 14 дней, 13 дней, 12 дней, 11 дней, 10 дней, 9 дней, 8 дней, 7 дней, 6 дней, 5 дней, 4 дней, 3 дней, 24 часов, 23 часов, 22 часов, 21 часа, 20 часов, 19 часов, 18 часов, 17 часов, 16 часов, 15 часов, 14 часов, 13 часов, 12 часов, 11 часов, 10 часов, 9 часов, 8 часов, 7 часов, 6 часов, 5 часов, 4 часов, 3 часов, 2 часов, 60 минут, 50 минут, 40 минут, 30 минут, 20 минут, 10 минут, 9 минут, 8 минут, 7 минут, 6 минут, 5 минут, 4 минут, 3 минут, 2 минут, 1 минуты или меньше или любое время между этим. В течение приведения в контакт клетка может быть подвергнута воздействию дополнительного ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) (например, для компенсации ограниченного периода полураспада ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) в культуральной среде). Альтернативно в течение приведения в контакт клетка может не подвергаться воздействию какого-либо дополнительного ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе).

Способ приведения клетки в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) (например, обработка клетки композицией, содержащей ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе)) может быть осуществлен по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или более раз. В других вариантах осуществления такой способ может быть осуществлен не более 5, 4, 3, 2 или 1 раза.

В некоторых вариантах осуществления клетка, как представлено в данном документе, может сохранять экспрессию или активность RTPN2 до приведения в контакт (например, *in vivo* или *ex vivo*) клетки с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе). В некоторых случаях любой из способов, раскрытых в данном документе, может включать оценку экспрессии или активности RTPN2 в клетке до приведения клетки в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе). В некоторых примерах клетка может не проявлять потери экспрессии или активности RTPN2 по сравнению с таковой в контрольном образце, полученном, например, из другой клетки того же происхождения, что и данная клетка, или потомка данной клетки. В других примерах клетка может проявлять уровень экспрессии или активности RTPN2, который составляет по меньшей мере около 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или более от присутствующего в контрольном образце, полученного, например, из другой клетки того же происхождения, что и данная клетка, или потомка данной клетки. В некоторых примерах уровень мРНК RTPN2, уровень кДНК или уровень полипептида RTPN2, экспрессируемого в клетке, может составлять по меньшей мере около 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или более от присутствующего в контрольном образце, полученного, например, из другой клетки того же происхождения, что и данная клетка, или потомка данной клетки. В других примерах клетка может проявлять уровень активности RTPN2 (например, степень дефосфорилирования субстрата-

мишени), который составляет по меньшей мере около 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или более от присутствующего в контрольном образце, полученном, например, из другой клетки того же происхождения, что и данная клетка, или потомка данной клетки. В других примерах количество связанной с RTPN2 скДНК или скРНК в источнике клетки (например, из плазмы субъекта, от которого/которых была получена или выведена клетка) может свидетельствовать об уровне экспрессии RTPN2 в клетке. Таким образом, количество RTPN2-ассоциированной скДНК или скРНК в источнике клетки может составлять по меньшей мере около 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% или более от присутствующего в контрольном образце, например, другого здорового субъекта, который не страдает или не подозревается в наличии представляющего интерес состояния/заболевания.

Для любой клетки, которая вводится нуждающемуся в этом субъекту, либо с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе), либо без него, как предусмотрено в настоящем изобретении, клетка может быть аутологичной или аллогенной для субъекта. Клетка может быть получена от субъекта и обработана *ex vivo* (например, приведением в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе), сконструирована для экспрессии (i) TFG и/или (ii) CAR и т. п.) перед введением. Альтернативно, клетка может быть потомком клетки, полученной от субъекта, и потомство может быть обработано *ex vivo* (например, приведением в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе), сконструировано для экспрессии (i) TFG и/или (ii) CAR и т. п.) до введения. В другом варианте клетка может быть потомком клетки, полученной от субъекта, и потомство может быть введено субъекту без какой-либо инженерии или модификации. В других вариантах осуществления клетка может быть гетерологичной по отношению к субъекту. В некоторых примерах клетка может быть аллогенной клеткой, полученной, например, от другого человека.

Любой из рассматриваемых способов, раскрытых в данном документе, может дополнительно включать введение ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) субъекту последовательно (например, до или после) или одновременно с введением клетки (например, лимфоидной клетки) субъекту. В некоторых вариантах осуществления клетка может быть по меньшей мере предварительно приведена в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) и, необязательно, экспрессировать TFP и/или CAR. В других вариантах осуществления клетка может не быть предварительно подвергнута приведению в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) и, необязательно, экспрессировать TFP и/или CAR. При последовательном введении ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) и клетка могут быть введены

одним и тем же путем (например, инъекциями в одно и то же место; таблетками, принимаемыми перорально в одно и то же время) или отдельно друг от друга разными путями (например, таблеткой, принимаемой перорально во время внутривенной инфузии). При одновременном введении ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) и клетка могут быть, например, частью одной и той же композиции (например, одной и той же соответствующей среды или терапевтического режима).

Любой из рассматриваемых способов, раскрытых в данном документе, может дополнительно включать введение субъекту лимфоидных клеток последовательно (например, до или после) или одновременно с введением субъекту ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе). Лимфоидная клетка необязательно может содержать (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора и/или (ii) последовательность CAR. При последовательном введении ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) и лимфоидная клетка могут быть введены одним и тем же путем (например, инъекциями в одно и то же место; таблетками, принимаемыми перорально в одно и то же время) или разными путями (например, таблеткой, принимаемой перорально во время внутривенной инфузии). При одновременном введении ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) и клетка могут быть, например, частью одной и той же композиции (например, одной и той же соответствующей среды или терапевтического режима). Как описано в других разделах настоящего изобретения, субъект, которому вводят ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе), может сохранять, до введения ингибитора RTPN2, экспрессию или активность RTPN2 в клетках субъекта, таких как лимфоидные клетки (например, Т-клетки, НК-клетки, НКГУ-клетки и В-клетки), раковые клетки или опухолевые клетки.

При практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, выбор субъекта может быть основан на одном или более пороговых значениях уровня экспрессии или активности RTPN2 в клетках субъекта, таких как лимфоидные клетки, включая без ограничения эффекторные клетки, такие как Т-клетки, НК-клетки, НКГУ-клетки и В-клетки, раковые клетки или опухолевые клетки. Например, лимфоидные клетки, раковые клетки или опухолевые клетки субъекта проявляют уровень экспрессии или активности RTPN2 в его или ее лимфоидных клетках, раковых клетках или опухолевых клетках, который по меньшей мере на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или больше того, который присутствует в контрольном образце. В некоторых примерах уровень мРНК или уровень кДНК RTPN2, что экспрессируется в лимфоидных клетках, раковых клетках или опухолевых клетках субъекта, по меньшей мере на 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или больше, чем в контрольном образце. В некоторых примерах уровень RTPN2 или RTPN2-ассоциированной скДНК или скРНК из лимфоидных клеток, раковых клеток или опухолевых клеток субъекта составляет по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более от уровня, присутствующего в контрольном образце. В некоторых примерах лимфоидные клетки, раковые клетки или опухолевые клетки субъекта

несут две копии или по меньшей мере одну копию геномной ДНК RTPN2. В некоторых примерах уровень полипептида RTPN2, экспрессированного в лимфоидных клетках субъекта, составляет по меньшей мере 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% или более от уровня, присутствующего в контрольном образце. В некоторых примерах лимфоидные клетки, раковые клетки или опухолевые клетки субъекта проявляют нормальный уровень экспрессии или активности RTPN2 по сравнению с контрольным образцом. В некоторых случаях отбор субъекта, который проявляет экспрессию или активность RTPN2, приводит к отрицательному отбору по отношению к субъекту, который не экспрессирует или не обладает функциональным RTPN2, как RTPN2-нулевой фенотип, так что стадия подавления (например, временного подавления или постоянного подавления) экспрессии или активности RTPN2 не будет выполняться.

Контрольный образец, используемый для оценки уровня экспрессии RTPN2, может представлять собой биологический образец от субъекта, который не проявляет опухоль или рак, или от субъекта, у которого не была диагностирована опухоль или рак и который не получал лечение ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе). Такой контрольный образец может включать полинуклеотиды RTPN2 или полипептиды RTPN2 из любой ткани или клетки субъекта, включая без ограничения лимфоидные клетки субъекта.

В некоторых вариантах осуществления подавление (например, временное подавление или постоянное подавление) экспрессии или активности RTPN2 в клетке субъекта может быть выполнено *in vivo*. В некоторых случаях, как описано в других разделах настоящего изобретения, клетка субъекта может быть приведена в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) *in vivo* путем введения ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) субъекту, содержащему клетку. Введение ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) субъекту, раскрытому в данном документе, может стимулировать или продлить противоопухолевый или противораковый иммунитет. В других вариантах осуществления подавление экспрессии или активности RTPN2 в клетке субъекта может быть выполнено *in vivo*. В некоторых случаях, как описано в других разделах настоящего изобретения, клетка субъекта может быть выделена из организма субъекта и может быть подвергнута приведению в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) *ex vivo*, например, обработана композицией, содержащей ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе).

При практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, введение клетки (например, аутологичной или аллогенной лимфоидной клетки, необязательно экспрессирующей TFP и/или CAR) субъекту может быть выполнено последовательно (например, до или после) или одновременно с подавлением (например, временным подавлением или постоянным подавлением) экспрессии или активности RTPN2 в клетке. В некоторых вариантах осуществления подавление может включать введение

ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) в клетку, как предусмотрено в настоящем изобретении (например, приведение клетки в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) или индуцирование клетки для экспрессии ингибитора RTPN2). При последовательном проведении ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) и клетка могут быть введены субъекту одним и тем же путем (например, инъекциями в одно и то же место; таблетками, принимаемыми перорально в одно и то же время) или разными путями (например, таблеткой, принимаемой перорально во время внутривенной инфузии). При одновременном проведении ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) и клетка могут быть, например, частью одной и той же композиции (например, одной и той же соответствующей среды или терапевтического режима).

В некоторых вариантах осуществления клетка (например, лимфоидная клетка, раковая или опухолевая клетка и т. п.) субъекта не может проявлять генетическое изменение (например, мутацию) (i) первого гена, кодирующего RTPN2, или (ii) второго гена, функционально связанного с RTPN2, при этом генетическое изменение снижает (или по сути ингибирует) экспрессию и/или активность RTPN2. В некоторых примерах второй ген может представлять собой промотор, функционально связанный с RTPN2, или интрон, функционально связанный с генным продуктом RTPN2. Генетические изменения могут включать мутацию в полинуклеотиде (например, ДНК или РНК), кодирующем продукт гена RTPN2. Мутация может затрагивать любую часть гена RTPN2. Одной или более мутациями RTPN2 может быть мутация в белке. Одной или более мутациями RTPN2 могут быть точечная мутация, вставка, делеция, амплификация, транслокация, инверсия или потеря гетерозиготности. В некоторых вариантах осуществления мутация представляет собой потерю функции. В некоторых вариантах осуществления потеря функции приводит к доминантно-негативной мутации. Мутация может быть мутацией со сдвигом рамки считывания. Мутация со сдвигом рамки считывания может нарушить рамку считывания, что приводит к появлению совершенно другого транслируемого белка по сравнению с исходной последовательностью. Мутация может представлять собой нонсенс-мутацию. Нонсенс-мутация может приводить к преждевременному стоп-кодону и кодировать усеченный и, возможно, нефункциональный белковый продукт. Мутация RTPN2 может быть нонсенс-мутацией, где одно нуклеотидное изменение вызывает аминокислотное замещение в транслируемом белке. Мутация может привести к изменению одного или более доменов белка RTPN2. Мутация может снижать эффективность связывания белка RTPN2 с субстратом RTPN2, таким как INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR, JAK1, JAK2, JAK3, с киназами семейства Src, STAT1, STAT3, STAT6, FYN, LCK, их вариациями или комбинациями. Мутация может снижать способность RTPN2 дефосфорилировать любой из субстратов, раскрытых в данном документе, или снижать способность RTPN2 взаимодействовать со своими вышестоящими или нижестоящими сигнальными молекулами.

Способ усиления иммунитета у субъекта может включать введение лимфоидной

клетки субъекту последовательно (например, до или после) и/или одновременно с подавлением ингибитором РТРС2 (например, соединением, описанным в данном документе). В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт лимфоидной клетки с ингибитором РТРС2 (например, соединением, описанным в данном документе) может быть осуществлено *in vivo*, например, путем введения ингибитора РТРС2 (например, соединения, описанного в данном документе) субъекту. В некоторых случаях субъект может уже содержать лимфоидную клетку при введении ему ингибитора РТРС2 (например, соединения, описанного в данном документе). Лимфоидная клетка может быть эндогенной клеткой субъекта. Альтернативно, лимфоидная клетка может быть гетерологичной лимфоидной клеткой (например, аллогенной клеткой от донора или клеткой ксенотрансплантата). В других случаях субъект может не содержать лимфоидную клетку при введении ему ингибитора РТРС2 (например, соединения, описанного в данном документе). Вместо этого, контакт между ингибитором РТРС2 и лимфоидной клеткой может происходить при введении лимфоидной клетки субъекту после введения ингибитора РТРС2 субъекту. В некоторых вариантах осуществления приведение в контакт лимфоидной клетки с ингибитором РТРС2 (например, соединением, описанным в данном документе) может быть осуществлено *ex vivo*, например, в композиции культур *in vitro*. Лимфоидная клетка субъекта может быть подвергнута экспансии *ex vivo* (или клеточной пролиферации) до, во время или после приведения в контакт с ингибитором РТРС2 (например, соединением, описанным в данном документе). При введении субъекту полученной лимфоидной клетки и/или ее потомства лимфоидная клетка и/или ее потомство могут быть вымыты, чтобы по сути избавиться от ингибитора РТРС2 (например, соединения, описанного в данном документе). Альтернативно, лимфоидную клетку и/или потомство не следует или не нужно промывать, чтобы избавиться от избыточного, использованного или экспрессированного ингибитора РТРС2 (например, соединения, описанного в данном документе) перед введением субъекту.

В некоторых вариантах осуществления способ может дополнительно включать введение в лимфоидную клетку (i) последовательности химерного Т-клеточного рецептора, кодирующей белок слияния Т-клеточного рецептора (ТФР) и/или (ii) последовательности химерного антигенного рецептора (САР), кодирующей САР, где каждый ТФР и САР проявляет специфическое связывание с антигеном. В некоторых случаях приведение в контакт лимфоидной клетки с ингибитором РТРС2 (например, соединением, описанным в данном документе) может осуществляться последовательно (например, до или после) или одновременно с введением в лимфоидную клетку последовательности химерного Т-клеточного рецептора и/или последовательности САР. В некоторых примерах лимфоидная клетка может быть приведена в контакт с ингибитором РТРС2 (например, соединением, описанным в данном документе) перед кондиционированием для экспрессии ТФР и/или САР. В других примерах лимфоидная клетка может быть приведена в контакт с ингибитором РТРС2 в процессе кондиционирования для экспрессии ТФР и/или САР. В других примерах лимфоидная клетка может быть сконфигурирована для экспрессии ТФР

и/или CAR до приведения в контакт с ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе)..

В некоторых вариантах осуществления подавление экспрессии или активности RTPN2 в лимфоидной клетке субъекта может быть постоянным. В других вариантах осуществления, как раскрыто в данном документе, подавление экспрессии или активности RTPN2 в клетке (например, лимфоидной клетке субъекта) может включать временное подавление экспрессии или активности RTPN2.

В некоторых случаях подавление экспрессии или активности RTPN2 в лимфоидной клетке осуществляется последовательно (например, до или после) или одновременно с введением в лимфоидную клетку последовательности химерного T-клеточного рецептора и/или последовательности CAR. В некоторых примерах экспрессия или активность RTPN2 в лимфоидной клетке может быть подвергнута подавлению (например, с помощью ингибитора RTPN2) перед кондиционированием для экспрессии TFP и/или CAR. В других примерах экспрессия или активность RTPN2 в лимфоидной клетке может быть подвергнута подавлению (например, с помощью ингибитора RTPN2) во время кондиционирования для экспрессии TFP и/или CAR. В других примерах лимфоидная клетка может быть сконфигурирована для экспрессии TFP и/или CAR до подавления экспрессии или активности RTPN2 в лимфоидной клетке (например, с помощью ингибитора RTPN2).

В некоторых вариантах осуществления CAR настоящего изобретения содержит минимально необходимый внутриклеточный сигнальный домен, способный активировать сигнальный каскад (например, иммунорецепторный сигнальный каскад) клетки (например, лимфоидной клетки) по сравнению с контрольной клеткой, которая находится (i) без CAR и/или (ii) в отсутствие какой-либо активации CAR (например, в отсутствие какого-либо антигена антигенсвязывающего домена CAR). Минимально необходимый внутриклеточный сигнальный домен CAR обычно состоит из первичного сигнального домена и не содержит последовательности костимулирующего сигнального домена или функционального костимулирующего сигнального домена, и поэтому проявляет меньшую эффективность в активации иммунного сигнального каскада по сравнению с тем, который содержит костимулирующий сигнальный домен. В некоторых примерах CAR с минимально необходимым внутриклеточным сигнальным доменом представляет собой CAR первого поколения. В некоторых примерах CAR первого поколения содержит только первичный сигнальный домен, выбранный из группы, состоящей из CD3-зета, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS и их вариантов. В некоторых примерах CAR с минимально необходимым внутриклеточным сигнальным доменом представляет собой CAR второго поколения. В некоторых примерах CAR второго поколения содержит только первичный сигнальный домен, выбранный из группы, состоящей из CD3-зета, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS и их вариантов, и костимулирующий сигнальный домен, который отличается от первичного сигнального домена. В некоторых примерах клетка, содержащая CAR с минимально необходимым внутриклеточным сигнальным доменом, может индуцировать целевую активность клетки по меньшей мере на около 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%,

15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80% или больше, чем у контрольной клетки. В некоторых примерах клетка, содержащая CAR с минимально необходимым внутриклеточным сигнальным доменом, может индуцировать целевую активность клетки не более чем на около 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% или 1% или меньше, чем в контрольном образце, содержащем CAR с более эффективным внутриклеточным сигнальным доменом. Более эффективный внутриклеточный сигнальный домен может содержать другую полипептидную последовательность (например, полипептидный фрагмент, полученный из другого внутриклеточного белка, чем минимально необходимый внутриклеточный сигнальный домен) или дополнительную полипептидную последовательность (например, минимально необходимый внутриклеточный сигнальный домен плюс один или более дополнительных внутриклеточных сигнальных доменов). Дополнительная полипептидная последовательность может содержать по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или более различных внутриклеточных сигнальных доменов. Не желая связываться теорией, применение CAR с минимально необходимым внутриклеточным сигнальным доменом может способствовать снижению токсичности клетки (например, лимфоцита), экспрессирующей CAR, и/или увеличению сохраняемости клетки в организме субъекта, нуждающегося в такой клеточной терапии. В некоторых случаях применение ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) в сочетании с CAR-T терапией избавляет от необходимости использовать другие ингибиторы пролиферации CAR-T клеток для контроля токсичности, присущей CAR-T терапии. Неограничивающими ингибиторами пролиферации CAR-T клеток являются специфические ингибиторы протеинкиназ, таких как INSR, EGFR, CSF1R, PDGFR, JAK1, JAK2, JAK3, киназы семейства Src, STAT1, STAT3, STAT6, FYN, LCK, их вариации или комбинации. В некоторых вариантах осуществления раскрытые в данном документе способы избавляют от необходимости использовать нинтеданиб, дасатиниб, саракатиниб, понатиниб, нилотиниб, данусертиб, AT9283, деграсин, бафетиниб, KW-2449, NVP-BHG712, DCC-2036, GZD824, GNF-2, PD173955, GNF-5, босутиниб, гефитиниб, эрлотиниб и/или сунитиниб в сочетании с CAR-T терапией. Еще одним преимуществом использования ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) в сочетании с CAR-T терапией является снижение количества CAR-T клеток, необходимых для достижения сопоставимого уровня эффективности *in vivo*. В некоторых случаях нуждающемуся в этом субъекту вводится субтерапевтическое количество CAR-T клеток. Например, для лечения нуждающегося в этом субъекта требуется на один, два или три порядка меньше CAR-T клеток. При необходимости для достижения сопоставимого уровня терапевтического эффекта требуется менее  $5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^5$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $1 \times 10^4$  CAR-T клеток по сравнению с CAR-T терапией без применения ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе).

При практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, примеры целевой активности клетки могут включать без ограничения секрецию

цитокинов, экспрессию генов, пролиферацию клеток, цитотоксичность против клетки-мишени, гибель клеток, хемотаксис, клеточный метаболизм и/или истощение клеток.

При практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, клетка при введении (например, при системном введении) может сохранять экспрессию или активность РТПN2 до введения субъекту ингибитора РТПN2 (например, соединения, описанного в данном документе). В некоторых примерах ингибитор РТПN2 (например, соединение, описанное в данном документе) может быть введен субъекту до введения клетки, и клетка может быть введена и приведена в контакт с ингибитором РТПN2 (например, соединением, описанным в данном документе) *in vivo* для осуществления подавления (например, временного подавления) экспрессии или активности РТПN2 в клетке *in vivo*. В других примерах ингибитор РТПN2 (например, соединение, описанное в данном документе) и клетка могут быть введены одновременно, например, в одной композиции или в разных композициях, и клетка может быть приведена в контакт с ингибитором РТПN2 (например, соединением, описанным в данном документе) *ex vivo* и/или *in vivo* для осуществления подавления экспрессии или активности РТПN2 в клетке. В других примерах ингибитор РТПN2 (например, соединение, описанное в данном документе) может быть введен субъекту после введения клетки субъекту, и клетка может быть приведена в контакт с ингибитором РТПN2 (например, соединением, описанным в данном документе) *in vivo* для осуществления подавления экспрессии или активности РТПN2 в клетке *in vivo*.

При практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, терапевтическое количество или эффективное количество может представлять собой количество композиции или фармацевтического состава (например, клетки, ингибитора РТПN2 (например, соединения, описанного в данном документе) и т. п.), достаточное для вызывания требуемого ответа у субъекта при лечении или способе настоящего изобретения. В некоторых вариантах осуществления субтерапевтическое количество композиции или фармацевтического состава может представлять собой количество композиции или фармацевтического состава, которое является фрагментом терапевтического количества. В некоторых примерах субтерапевтическое количество клетки (например, клетки, экспрессирующей CAR) может включать количество клеток, которое не более чем на 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше, чем количество клеток терапевтического количества. Например, для введения нуждающемуся в этом субъекту предполагается на один, два или три порядка меньше CAR-T клеток, которые обычно требуются при отсутствии применения ингибитора РТПN2 (например, соединения, описанного в данном документе). При необходимости субтерапевтическое количество клеток, например,  $5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^5$ ,  $1 \times 10^5$ ,  $5 \times 10^4$  или  $1 \times 10^4$  CAR-T клеток, необходимо для достижения сопоставимого уровня терапевтического эффекта по сравнению с CAR-T терапией без применения ингибитора РТПN2.

В некоторых примерах субтерапевтическое количество лекарственного средства (например, ингибитора РТПN2 (например, соединения, описанного в данном документе))

может включать дозу лекарственного средства, которая составляет не более 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% или меньше, чем доза лекарственного средства, составляющая терапевтическое количество. Не желая связываться теорией, применение субтерапевтического количества (или дозы) клетки, экспрессирующей CAR, может помочь снизить токсичность такой клеточной терапии и/или увеличить сохраняемость клетки в организме субъекта, нуждающегося в такой клеточной терапии.

При практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, иммунитет клетки или субъекта может быть противоопухолевым, с противораковой активностью, с активностью против вирусной инфекции и/или с активностью против бактериальной инфекции. В некоторых вариантах осуществления примеры вирусной инфекции и бактериальной инфекции могут включать бактериальные человеческие, паразитические простейшие человеческие или вирусные человеческие инфекции, вызванные микроорганизмами, включая плазмодий, пневмоцистную пневмонию, вирусы герпеса (CMV, HSV 1, HSV 2, VZV и т. п.), ретровирусы, аденовирусы и т. п. В некоторых примерах любой из рассматриваемых способов настоящего изобретения может быть использован для лечения или регулирования ВИЧ-инфекций и связанных с ними состояний, таких как туберкулез, малярия, пневмоцистная пневмония, CMV-ретинит, СПИД, СПИД-ассоциированный комплекс (ARC) и прогрессирующая генерализованная лимфаденопатия (PGL) и СПИД-ассоциированные неврологические состояния, такие как рассеянный склероз и тропический спастический парапарез. Другие ретровирусные инфекции человека, которые можно лечить или регулировать с помощью любого из рассматриваемых способов настоящего изобретения, включают Т-клеточный лимфотропный вирус человека и ВИЧ-2 инфекции.

В вариантах осуществления при практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) не регулирует сайт-специфическую рекомбинацию гена, кодирующего RTPN2. В некоторых примерах ген, кодирующий RTPN2, или ген, функционально связанный с геном, кодирующим RTPN2 (например, фактор транскрипции, интронная последовательность и т. п.), может быть не фланкирован сайтом рекомбиназы (например, субстратами рекомбиназы Cre или рекомбиназы Flp). В некоторых примерах ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) может не являться активатором рекомбинации сайта рекомбиназы. В примере ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе) может не являться антагонистом эстрогена.

При практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, уровень экспрессии или активности RTPN2 может быть определен путем обнаружения полинуклеотидов RTPN2 или полипептидов RTPN2, присутствующих в клетке или ткани. Для обнаружения и/или количественного определения полинуклеотидов RTPN2, включая ДНК RTPN2 и РНК RTPN2, существует широкий спектр анализов нуклеиновых кислот. Иллюстративные примеры анализов нуклеиновых кислот включают

без ограничения анализа генотипирования и способы секвенирования. Способы секвенирования могут включать секвенирование следующего поколения, направленное секвенирование, секвенирование экзома, секвенирование целого генома, массовое параллельное секвенирование и т. п.

Дополнительные способы оценки уровней и/или концентрации полинуклеотидов RTPN2 в ткани или клетке могут включать без ограничения анализ гибридизации на микрочипах, анализы амплификации нуклеиновых кислот, включая без ограничения полимеразную цепную реакцию (ПЦР), количественную ПЦР (кПЦР), ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ), цифровую ПЦР и секвенирование *in situ* (US20190024144, US20140349294, включенные в данный документ посредством ссылки). Амплификация нуклеиновых кислот может быть линейной или нелинейной (например, экспоненциальной). Амплификация может включать направленные изменения температуры или может быть изотермической. Условия, благоприятные для амплификации целевых последовательностей с помощью анализов амплификации нуклеиновых кислот, известны в данной области, могут быть оптимизированы на различных стадиях процесса и зависят от характеристик элементов в реакции, таких как тип мишени, концентрация мишени, длина амплифицируемой последовательности, последовательность мишени и/или одного или более праймеров, длина праймера, концентрация праймера, используемая полимеразы, объем реакции, соотношение одного или более элементов с одним или более другими элементами, некоторые или все из которых могут быть изменены.

Гибридизация *in situ* (ISH), анализ защиты от РНКазы и т. п. анализы также могут быть использованы для выявления полинуклеотидов RTPN2 и уровня экспрессии.

В некоторых вариантах осуществления количество копий гена RTPN2 оценивается способом, выбранным из группы, состоящей из гибридизации *in situ* (ISH), саузерн-блоттинга, иммуногистохимии (ИНС), полимеразной цепной реакции (ПЦР), количественной ПЦР (кПЦР), количественной ПЦР в реальном времени (кПЦР-РВ), сравнительной геномной гибридизации (CGH), сравнительной геномной гибридизации на основе микрочипов и лигазной цепной реакции (LCR). В некоторых вариантах осуществления гибридизация *in situ* выбрана из флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), хромогенной гибридизации *in situ* (CISH) и серебряной гибридизации *in situ* (SISH). В некоторых вариантах осуществления количество копий оценивается с использованием образца нуклеиновой кислоты от субъекта, такого как геномная ДНК, кДНК, цоДНК, свободноклеточная ДНК, РНК или мРНК.

Уровень экспрессии и/или активности RTPN2 также может быть оценен путем обнаружения и/или количественного определения уровня полипептида RTPN2 в ткани или клетке субъекта. В области техники существует множество методов анализа белков. Они включают без ограничения иммуногистохимию (ИНС), радиоиммуноанализы, ELISA (твёрдофазный иммуноферментный анализ), иммуноанализы типа «сэндвич», иммунорадиометрические анализы, иммуноанализы *in situ* (с использованием, например, коллоидного золота, ферментов или радиоизотопных меток), вестерн-блоттинг,

иммунопреципитационные анализы, иммунофлуоресцентные анализы, проточную цитометрию, конфокальную микроскопию, ферментативные анализы, поверхностный плазмонный резонанс и PAGE-SDS. В одном или более из этих анализов белка используются антитела или их фрагменты, которые проявляют специфическое связывание с полипептидами RTPN2. Существует большое количество антител к RTPN2, в том числе такие, которые поставляются Invitrogen, Santa Cruz Biotechnology, OriGene Technologies, MilliporeSigma, Bio-Rad, Abcam и Cell Signaling Technology.

При практическом осуществлении любого из рассматриваемых способов, представленных в данном документе, экспрессию или активность RTPN2, например, в опухолевой ткани, раковой клетке или лимфоидной клетке, можно определить с помощью любого биологического образца, содержащего клетки-мишени (например, плазматические клетки или клетки из исследуемого участка опухоли) или их составляющие (например, такие составляющие, как скДНК из плазмы или участка опухоли). Биологический образец может быть твердым или жидким биологическим образцом, полученным от объекта исследования или лечения. Биологический образец может быть биопсийным образцом, который зафиксирован, заключен в парафин, свежий или замороженный. Биологический образец может быть получен любым подходящим способом, включая без ограничения аспирацию иглой, тонкоигольную аспирацию, биопсию сердцевиной иглы, биопсию с помощью вакуума, биопсию большой сердцевиной, разрезную биопсию, эксцизионную биопсию, панч-биопсию, бритвенную биопсию, биопсию кожи и венопункцию.

Биологический образец может быть получен без ограничения из кожи, сердца, легкого, почек, костного мозга, молочной железы, поджелудочной железы, печени, мышц, гладких мышц, мочевого пузыря, желчного пузыря, толстой кишки, кишечника, мозга, предстательной железы, пищевода, щитовидной железы, сыворотки, слюны, мочи, желудочной и пищеварительной жидкости, слез, кала, спермы, вагинальной жидкости, интерстициальных жидкостей, полученных из опухолевой ткани, глазных жидкостей, пота, слизи, ушной серы, масла, железистых выделений, спинномозговой жидкости, волос, ногтей, плазмы, мазка из носа или носоглоточного промывания, спинномозговой жидкости, цереброспинальной жидкости, ткани, мазка из горла, результатов биопсии, плацентарной жидкости, амниотической жидкости, пуповинной крови, эмфатических жидкостей, полостных жидкостей, мокроты, гноя, микробиоты, мекония, грудного молока и/или других выделений или тканей организма субъекта. В некоторых вариантах осуществления выбор биологического образца может зависеть от состояния субъекта, подлежащего лечению.

В некоторых вариантах осуществления биологический образец содержит свободно-клеточную ДНК (скДНК), полученную из цельной крови или плазмы субъекта. Образец может быть проанализирован непосредственно на предмет его содержания или может быть обработан для очистки одного или более его содержимого для анализа. Способы прямого анализа образцов известны в данной области техники и включают без ограничения масс-спектрометрию и процедуры гистологического окрашивания. В некоторых вариантах осуществления один или более компонентов очищают от образца для определения уровня

экспрессии или активности РТPN2. В некоторых вариантах осуществления очищенный компонент биологического образца представляет собой белок (*например*, общий белок, цитоплазматический белок или мембранный белок). В некоторых вариантах осуществления очищенный компонент образца представляет собой нуклеиновую кислоту, такую как ДНК (*например*, геномную ДНК, кДНК, цодНК или скДНК) или РНК (*например*, суммарную РНК или мРНК).

В некоторых вариантах осуществления, как указано выше, клетка может быть приведена в контакт с ингибитором РТPN2 (*например*, соединением, описанным в данном документе) *in vivo* путем введения ингибитора РТPN2 (*например*, соединения, описанного в данном документе) субъекту, содержащему клетку. Введение ингибитора РТPN2 (*например*, соединения, описанного в данном документе) субъекту, раскрытому в данном документе, может стимулировать или продлить противоопухолевый или противораковый иммунитет. Не желая связываться какой-либо конкретной теорией, ингибитор РТPN2 (*например*, соединение, описанное в данном документе) снижает активность РТPN2 в клетке, что приводит к усилению иммунорецепторных путей передачи сигналов, что в свою очередь приводит к активации адаптивного иммунитета по отношению к опухолевым или раковым клеткам.

Стимуляция противоопухолевого или противоракового иммунитета может быть установлена с помощью любого из считываний, известных в данной области техники, включая без ограничения: пролиферацию лимфоидных клеток (включая пролиферацию Т-клеток, таких как CD4+ и/или CD8+ Т-клетки и клональную экспансию других лимфоидных клеток), секрецию цитокинов, активацию эффекторной функции лимфоидных клеток, снижение истощения Т-клеток, дестабилизацию регуляторных Т-клеток (Treg) и/или их функции, перемещение и/или направленную миграцию лимфоидных клеток, высвобождение других внутриклеточных сигнальных молекул и фосфорилирование внутриклеточных сигнальных молекул.

В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый иммунитет охватывает пролиферацию лимфоидных клеток, включая клональную экспансию лимфоидных клеток, которые способны прямо или косвенно опосредовать противоопухолевую активность. Неограничивающими примерами противоопухолевых лимфоидных клеток являются CD4+ и/или CD8+ Т-клетки, НК-клетки, инфильтрирующие опухоль лимфоциты (TIL), особенно те Т-клетки, которые способны специфически связываться с одним или более опухолевыми антигенами. Пролиферация лимфоидной клетки может привести к фенотипическому изменению лимфоидной клетки. Обработка ингибитором РТPN2 (*например*, соединением, описанным в данном документе) может стимулировать или продлевать пролиферацию лимфоидных клеток на величину около 1 раза, около 2 - около 5 раз, около 5 - около 10 раз, около 10 - около 50 раз, около 50 - около 100 раз или выше. Оценка пролиферации лимфоидных клеток может быть выполнена с помощью широкого спектра анализов, известных в данной области, включая без ограничения применение окрашивания клеток, микроскопию, проточную цитометрию, сортировку клеток и их комбинации. Ряд

коммерческих наборов для оценки различных типов пролиферации Т- или В-клеток также подходят для оценки влияния ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) на пролиферацию Т- или В-клеток (например, IncuCyte, CellTRace Cell Proliferation Kits, выпускаемые ThermoFisher). Пролиферация также может быть определена путем фенотипического анализа лимфоидных клеток. Например, скопление лимфоидных клеток в культуре может означать пролиферацию лимфоидных клеток по сравнению с аналогичными лимфоидными клетками без обработки ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе).

В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый иммунитет, стимулированный или продленный в ответ на ингибитор RTPN2 (например, соединение, описанное в данном документе), подтверждается высвобождением цитокинов из лимфоидных клеток. Высвобождение цитокинов лимфоидной клеткой может содержать высвобождение IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , CSF, TGF $\beta$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, гранзима и т. п. Лимфоидные клетки могут генерировать приблизительно в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 50 раз, 100 раз или больше высвобождения цитокинов в ответ на обработку ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) по сравнению со сравнимыми лимфоидными клетками, не подвергающимися воздействию ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе). Высвобождение цитокинов может быть определено и выражено количественно с помощью любых иммуноанализов, таких как вестерн-блоттинг, ELISA, проточная цитометрия и т. п.

В некоторых вариантах осуществления стимулированный или длительный противоопухолевый иммунитет подтверждается активацией Т-клеток. Активация Т-клеток может включать дифференциальную экспрессию антигенспецифических TCR, определенных маркеров клеточной поверхности и индукцию сигналов клеточной пролиферации. Активация Т-клеток может также включать стимуляцию их эффекторной функции, включая цитолитическую активность в отношении опухолевых или раковых клеток, или хелперной активности, включая высвобождение цитокинов. В некоторых примерах Т-клетки могут быть использованы для уничтожения опухолевых или раковых клеток *in vivo* или *in vitro* в присутствии ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе). Гибель клеток может быть опосредована высвобождением Т-клетками одного или более цитотоксических цитокинов, например, IFN $\gamma$  или гранзима. В некоторых случаях рассматриваемый способ может стимулировать или продлевать (i) высвобождение цитотоксинов, таких как перфорин, гранзимы и гранулизин и/или (ii) индукцию апоптоза посредством, например, взаимодействия лиганда Fas-Fas между Т-клетками и опухолевой или раковой клеткой, тем самым вызывая разрушение клетки-мишени. Цитотоксичность можно определить с помощью окрашивания, микроскопии, проточной цитометрии, сортировки клеток, ELISPOT, анализа цитотоксичности с высвобождением хрома и других анализов клеточной гибели, описанных в WO2011131472A1, который включен в данный документ посредством ссылки.

Цитотоксичность лимфоидной клетки может быть выше в ответ на обработку ингибитором РТPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) по сравнению со сравнимой лимфоидной клеткой, не получавшей такой обработки. Лимфоидная клетка, обработанная ингибитором РТPN2 (например, соединением, описанным в данном документе), может быть приблизительно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 500% или более цитотоксичной по отношению к опухолевым или раковым клеткам по сравнению со сравнимой лимфоидной клеткой, не получавшей такой обработки. В некоторых вариантах осуществления изменение цитотоксичности может включать сравнение такой активности до и после обработки лимфоидной клетки ингибитором РТPN2 (например, соединением, описанным в данном документе).

В некоторых примерах снижение экспрессии или активности таких маркеров, включая PD1, Foxp3 или FoxO3a, свидетельствует о дестабилизации Treg и, следовательно, об усилении противоопухолевого иммунитета. Кроме того, дестабилизация Treg, отражающаяся в снижении истощения Т-клеток, может быть продемонстрирована усиленным высвобождением цитокинов, например, высвобождением IL-2, IFN $\gamma$ , TNF и других хемокинов.

Противоопухолевый иммунитет также может быть подтвержден перемещением и/или направленной миграцией лимфоидных клеток в ответ на обработку ингибитором РТPN2 (например, соединением, описанным в данном документе). В некоторых вариантах осуществления перемещение может быть определено путем количественного определения локализации лимфоидной клетки в целевом участке, таком как опухолевая ткань. Например, лимфоидные клетки могут быть количественно определены в целевом участке до или после введения ингибитора РТPN2 (например, соединения, описанного в данном документе). Количественное определение может быть выполнено путем выделения очага поражения и количественного определения числа лимфоидных клеток, например, инфильтрирующих опухоль лимфоцитов. Перемещение и/или направленная миграция лимфоидных клеток в опухолевой ткани после введения ингибитора РТPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) может быть больше, чем в контроле без введения ингибитора РТPN2 (например, соединения, описанного в данном документе). В некоторых вариантах осуществления количество лимфоидных клеток, накопленных в представляющей интерес опухолевой ткани, может быть приблизительно в 1 раз, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 50 раз, 100 раз или больше, чем в контроле, не обработанном ингибитором РТPN2 (например, соединением, описанным в данном документе). Направленная миграция также может быть определена *in vitro* с помощью анализа миграции через трансвелл. В некоторых вариантах осуществления количество лимфоидных клеток, которые вводят с ингибитором РТPN2 (например, соединением, описанным в данном документе), составляет приблизительно в 1 раз, 5 раз, 10 раз, 15 раз, 50 раз, 100 раз или больше по сравнению с контрольными лимфоидными клетками, в которые не вводят с ингибитором РТPN2 (например, соединением, описанным в данном документе).

Стимулирование и/или продление противоопухолевого иммунитета у субъекта также может быть оценено одним или более (в любой комбинации) из вышеуказанных результатов, хотя альтернативные или дополнительные результаты указанных тестов и/или других тестов могут свидетельствовать о таком требуемом результате. В некоторых вариантах осуществления противоопухолевый иммунитет считается стимулированным, если существует по меньшей мере примерно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 150%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 1000%, 10 000% или более улучшение с использованием соответствующего показателя (например, уменьшение размера опухоли, продолжительность стабильности размера опухоли, продолжительность времени, свободного от метастатических проявлений, продолжительность выживания без заболевания). Улучшение иммунитета также может быть выражено в виде кратного улучшения, такого как по меньшей мере приблизительно в 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 40 раз, 50 раз, 60 раз, 70 раз, 80 раз, 90 раз, 100 раз, 1000 раз, 10 000 раз или более, с использованием соответствующего показателя (например, уменьшение размера опухоли, продолжительность стабильности размера опухоли, продолжительность времени, свободного от метастатических проявлений, продолжительность выживания без заболевания).

Для определения стимулированного и/или пролонгированного противоопухолевого иммунитета можно использовать ряд вторичных параметров. Примеры вторичных параметров включают без ограничения отсутствие новых опухолей, уменьшение циркулирующих опухолевых антигенов или маркеров (например, CEA, PSA, CA-125 или скДНК, цоДНК), отсутствие обнаруживаемых раковых клеток или опухолевых маркеров при биопсии, хирургическом уменьшении стадии опухоли (т. е. преобразование хирургической стадии опухоли из нерезектабельной в резектабельную), МРТ, ультразвук, ПЭТ-сканирование и любые другие средства обнаружения, все из которых могут указывать на общий иммунитет к опухоли или раку у субъекта. Примеры опухолевых маркеров и опухолеассоциированных антигенов, которые могут быть оценены как показатели улучшения иммунитета, включают без ограничения карциноэмбриональный антиген (CEA), простатоспецифический антиген (PSA), CA-125, CA19-9, молекулы ганглиозидов (например, GM2, GD2 и GD3), MART-1, белки теплового шока (например, gp96), сиалил Tn (STn), тирозиназу, MUC-1, HER-2/neu, c-erb-B2, KSA, PSMA, p53, RAS, EGF-R, VEGF, MAGE, gp100, Ki-67, STK15, сурвивин, циклин B1, стромелизин, катепсин L2, 3MYBL2, а также любые цоДНК, известные в данной области техники. BMC Med. 16:166, 2018.

В некоторых вариантах осуществления длительный иммунитет подтверждается стабилизацией опухоли (например, одна или более опухолей не увеличиваются более чем на 1%, 5%, 10%, 15% или 20% в размере и/или не метастазируют) в результате обработки ингибитором РТPN2 (например, соединением, описанным в данном документе). В некоторых вариантах осуществления опухоль стабилизируется по меньшей мере в течение около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более недель. В некоторых вариантах

осуществления опухоль стабилизируется по меньшей мере в течение около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев. В некоторых вариантах осуществления опухоль стабилизируется по меньшей мере в течение около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более лет. В некоторых вариантах осуществления размер опухоли или количество опухолевых клеток уменьшается по меньшей мере на около 5%, 10%, 15%, 20%, 25, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или более. В некоторых вариантах осуществления опухоль полностью удалена или уменьшена ниже уровня обнаружения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется отсутствие опухоли (например, в стадии ремиссии) в течение по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более недель после лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется отсутствие опухоли в течение по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или более месяцев после лечения. В некоторых вариантах осуществления у субъекта сохраняется отсутствие опухоли в течение по меньшей мере около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более лет после лечения.

Способы, раскрытые в данном документе, могут применяться для лечения, стимуляции и/или продления иммунитета в отношении широкого спектра видов рака, включая как солидные опухоли, так и виды гемобластоза. Например, рассматриваемые способы могут быть применены для: острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), аденокарциномы, аденокарциномы у детей, рака, связанного со СПИДом, саркомы Капоши (саркомы мягких тканей), лимфомы, связанной со СПИДом (лимфомы), первичной лимфомы ЦНС (лимфомы), рака анального канала, рака аппендикса, астроцитомы, детского возраста (рак мозга), атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточной карциномы кожи, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей (включая саркому Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), опухолей головного мозга, рака молочной железы, бронхиальных опухолей, лимфомы Беркитта - см. неходжкинскую лимфому, карциноидной опухоли (желудочно-кишечного тракта), карциноидных опухолей у детей, сердечных опухолей (сердца), атипичных тератоидных/рабдоидных опухолей, эмбриональных опухолей, герминогенной опухоли, первичной лимфомы ЦНС, рака шейки матки, холангиокарциномы, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелогенного лейкоза (CML), хронических миелопролиферативных новообразований, колоректального рака, краниофарингиомы, кожной Т-клеточной лимфомы (микоз Фунгоидеса и синдром Сезари), протоковой карциномы In Situ (DCIS), эмбриональных опухолей, рака эндометрия (рак матки), эпендимомы, рака пищевода, эстезионеробластомы (рак головы и шеи), саркомы Юинга (рак костей), экстракраниальной герминогенной опухоли, экстрагонадальной герминогенной опухоли, рака глаза, внутриглазной меланомы у детей, внутриглазной меланомы, ретинобластомы, рака фаллопиевой трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, злокачественной остеосаркомы, рака желчного пузыря, гастрального рака (желудка), карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST),

внегонадных герминогенных опухолей, герминогенных опухолей яичника, рака яичка, гестационной трофобластической болезни, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, опухолей сердца, печеночноклеточного рака (печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина с клетками Лангерганса, рака гипофарингеальной области (рак головы и шеи), опухолей островковых клеток, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, саркомы Капоши (саркома мягких тканей), рака почки (почечных клеток), рака гортани (рак головы и шеи), лейкоза, рака губ и ротовой полости (рак головы и шеи), рака печени, рака легкого (например, немелкоклеточный и мелкоклеточный), лимфомы, рака мужской груди, злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы, меланомы, карциномы клеток Меркеля (рак кожи), мезотелиомы, злокачественной, метастатического рака, метастатического плоскоклеточного рака шеи со скрытой первичностью (рак головы и шеи), карциномы средней линии тракта, рака ротовой полости (рак головы и шеи), множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/плазмноклеточных новообразований, фунгоидного микоза (лимфома), миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, миелогенного лейкоза, СМЛ, миелоидного лейкоза, острого (AML), миелопролиферативных новообразований, хронического рака полости носа и околоносовых пазух (рак головы и шеи), рака носоглотки (рак головы и шеи), нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, перорального рака, рака губы и полости рта и орофарингеального рака (рак головы и шеи), остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, рака яичников, рака поджелудочной железы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (опухоли островковых клеток), папилломатоза (гортань у детей), параганглиомы, рака околоносовых пазух и полости носа (рак головы и шеи), рака паразитовидных желез, рака полового члена, рака глотки (рак головы и шеи), феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плазмноклеточных новообразований/многочисленных миелом, плевропульмональной бластомы, рака молочной железы при беременности, первичной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС), первичного перитонеального рака, рака прямой кишки, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез (рак головы и шеи), саркомы, рабдомиосаркомы у детей (саркома мягких тканей), сосудистых опухолей у детей (саркома мягких тканей), саркомы Юинга (рак костей), саркомы Капоши (саркома мягких тканей), остеосаркомы (рак костей), саркомы мягких тканей, саркомы матки, синдрома Сезари (лимфома), рака кожи, рака кожи у детей, мелкоклеточного рака легкого, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы кожи, плоскоклеточного рака шеи со скрытой первичностью, метастатического рака (рак головы и шеи), рака желудка, Т-клеточной лимфомы, кожного рака, рака яичек, рака горла (рак головы и шеи), рака носоглотки, рака ротоглотки, рака гипофарингеальной области, тимомы и рака вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника (рак почки (почечно-клеточный), рака мочеточника и почечной лоханки, переходноклеточного рака (рак почки (почечно-клеточный), рака уретры, рака матки, эндометрия, саркомы матки, рака влагалища, сосудистых опухолей (саркома мягких

тканей), рака вульвы и опухоли Вильмса и других опухолей почек у детей и любого из вышеупомянутых видов рака, проявляя экспрессию и/или активность РТРN2 в раковых клетках.

В определенных вариантах осуществления предусмотрен человек, у которого диагностирован рак, например, такой, при котором экспрессия или активность РТРN2 выявляется (например, аберрантно низкая, нормальная или высокая) в раковых клетках или опухолевой ткани. В определенных других вариантах осуществления предусмотрен субъект, отличный от человека, например, примат, отличный от человека, такой как макака, шимпанзе, горилла, верветка, орангутанг, бабуин или другой примат, отличный от человека, включая таких субъектов, отличных от человека, которые могут быть известны в данной области техники в качестве доклинических моделей, опухолевая ткань или раковые клетки которых проявляют экспрессию и/или активность РТРN2. В определенных других вариантах осуществления предусмотрен субъект, отличный от человека, который представляет собой млекопитающее, например, мышь, крысу, кролика, свинью, овцу, лошадь, быка, козу, песчанку, хомяка, морскую свинку или другое млекопитающее. Предусмотрены и другие варианты осуществления, в которых субъект или биологический источник может быть позвоночным, не являющимся млекопитающим, например, другим высшим позвоночным или птицей, амфибией или рептилией, или другим субъектом или биологическим источником. В определенных вариантах осуществления настоящего изобретения используется трансгенное животное. Трансгенное животное представляет собой животное, отличное от человека, в котором одна или более клеток животного включают нуклеиновую кислоту, которая не является эндогенной (т. е. гетерологичной) и присутствует в виде экстрахромосомного элемента в части его клетки или стабильно интегрирована в ДНК его зародышевой линии (т. е. в геномную последовательность большинства или всех его клеток).

При необходимости субъект может быть обследован на наличие экспрессии или активности РТРN2 в опухолевых или раковых клетках субъекта. Субъект также может быть обследован на предмет сохранения экспрессии и/или активности РТРN2 в одном или более типах лимфоидных клеток субъекта. Скрининг на наличие или отсутствие экспрессии или активности РТРN2 может быть проведен путем анализа полинуклеотида РТРN2 или полипептида РТРN2 с помощью любого из раскрытых в данном документе анализов нуклеиновых кислот или белков. Одну или более стадий скрининга можно проводить одновременно с введением ингибитора РТРN2 субъекту, после или, что более вероятно, до его введения.

Настоящее изобретение также представляет клетку (включая популяцию клеток, например, популяцию лимфоидных клеток), модифицированную для экспрессии экзогенной последовательности, и при этом экспрессия и/или активность РТРN2 в указанной клетке ингибирована (включая снижение и устранение). В одном аспекте в настоящем изобретении раскрыта лимфоидная клетка, в которой экспрессия и/или функция РТРN2 в указанной клетке ингибирована. Такое ингибирование может быть временным или

постоянным, происходящим *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*. В некоторых случаях, как используется в данном документе, ингибирование экспрессии и/или функции молекулы-мишени может относиться к подавлению экспрессии и/или функции молекулы-мишени. Модифицированная лимфоидная клетка настоящего изобретения может дополнительно характеризоваться тем, что она включает: (а) последовательность химерного Т-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (b) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где каждый TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном, включая без ограничения опухоль или опухолеассоциированный антиген.

Не желая связываться какой-либо конкретной теорией, ингибирование экспрессии RTPN2 и/или активности таких лимфоидных клеток может привести к усилению передачи сигналов иммунорецепторов, что, в свою очередь, приводит к активации адаптивного иммунитета в отношении опухолевых или раковых клеток. Если экспрессия или активность RTPN2 ингибирована, модифицированные лимфоидные клетки могут проявлять повышенную пролиферацию клеток (включая пролиферацию Т-клеток, таких как CD4+ и/или CD8+ Т-клетки, и клональную экспансию других лимфоидных клеток), повышенную активность клеток (включая, например, секрецию цитокинов, активацию эффекторных функций, направленную миграцию к месту опухоли или раковой клетке) или повышенную недееспособность (например, снижение истощения Т-клеток, дестабилизацию регуляторных Т-клеток (Treg) в плане количества клеток и клеточных функций).

При практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, рассматриваемая клетка (например, модифицированная клетка, такая как модифицированная лимфоидная клетка) может содержать усиливающий фрагмент, способный усиливать одну или более активностей клетки. В некоторых вариантах осуществления усиливающим фрагментом, пригодным для встраивания в рассматриваемую клетку (например, модифицированную лимфоидную клетку), могут быть цитокины и факторы роста, способные стимулировать рост, клональную экспансию и/или усиливать сохраняемость иммунной клетки *in vivo*. Усилитель может быть внутриклеточным, связанным с мембраной (например, рецептором или адаптерным белком рецептора) или секретлируемым клеткой. Охватываются усиливающие фрагменты, выбранные из группы, состоящей из IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-11, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-21, IL-23, PD-1, PD-L1, CD122, CSF1R, STAL-4, TIM-3, TGFR бета, их рецепторов, их функциональных фрагментов, их функциональных вариантов и их комбинаций. Усиливающий фрагмент может быть экспрессирован из эндогенного гена клетки. Альтернативно или в дополнение, фрагмент усилителя может быть экспрессирован из гетерологичного гена, введенного в клетку. Такой гетерологичный ген может быть хромосомным (например, в ядерной хромосоме или митохондриальной хромосоме) или эпихромосомным. В некоторых примерах клетка (например, модифицированная иммунная клетка, сконфигурированная для экспрессии TFP и/или CAR) может быть сконструирована таким образом, что один или более фрагментов усилителя постоянно экспрессируются

и/или активируются. В других примерах один или более фрагментов усиливающего вещества могут экспрессироваться временно в течение ограниченного времени. В других примерах одним или более усиливающими фрагментами может быть обусловленная экспрессия, например, при активации клеточной передачи сигналов.

При практическом осуществлении любого из способов, раскрытых в данном документе, рассматриваемая клетка (например, модифицированная клетка, такая как модифицированная лимфоидная клетка) может включать фрагмент, индуцирующий клеточную гибель, который индуцирует клеточную гибель (например, саморазрушение) клетки при приведении в контакт с активатором клеточной гибели. При необходимости фрагмент, индуцирующий клеточную гибель, выбран из группы, состоящей из: каспазы-1 ICE, каспазы-3 YAMA, индуцируемой каспазы 9 (iCasp9), AP1903, HSV-TK, CD19, RQR8, tBID, CD20, усеченного EGFR, Fas, FKBP12, CID-связывающего домена (CBD) и любой их комбинации. Примеры других суицидальных систем включают системы, описанные Jones et al. (Jones BS, Lamb LS, Goldman F and Di Stasi A (2014) Improving the safety of cell therapy products by suicide gene transfer. *Front. Pharmacol.* 5:254. doi: 10.3389/fphar.2014.00254), которая полностью включена в данный документ посредством ссылки. Если требуется, подходящим фрагментом, индуцирующим клеточную гибель, может быть HSV-TK, а активатором клеточной гибели является GCV. Если еще требуется, подходящим фрагментом индуцируемой клеточной гибели может быть iCasp9, а активатором клеточной гибели служит AP1903.

TFP, содержащийся в лимфоидной клетке субъекта, обычно включает субъединицу TCR, содержащую (1) внеклеточный домен TCR, способный специфически связываться с антигенным доменом, и (2) внутриклеточный сигнальный домен. После экспрессии TFP он образует комплекс с T-клеточным рецептором (TCR).

В некоторых вариантах осуществления внеклеточный домен TCR содержит (1) антигенсвязывающий домен, способный специфически связываться с антигеном, и (2) внеклеточный домен или его часть белка, что включает, например, альфа-, бета- или зета-цепь T-клеточного рецептора или CD3-эпсилон, CD3-гамма или CD3-дельта, или в альтернативных вариантах осуществления CD28, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. В целом, антигенсвязывающий домен и внеклеточный домен функционально связаны друг с другом, например, в одной рамке считывания.

В некоторых вариантах осуществления рассматриваемый CAR содержит антигенсвязывающий домен и внутриклеточный сигнальный домен. В некоторых примерах антигенсвязывающий домен и внутриклеточный сигнальный домен CAR связаны через трансмембранный домен.

#### ***Антигенсвязывающий домен TFP или CAR***

Антигенсвязывающий домен TFP или CAR, раскрытый в данном документе, обычно содержит антиген-специфический связывающий элемент, выбор которого зависит от типа и количества представляющего интерес антигена. Например, антигенсвязывающий домен

может быть выбран для распознавания маркера клеточной поверхности на клетке-мишени, связанной с определенным состоянием заболевания. Неограничивающие примеры маркеров клеточной поверхности включают маркеры, ассоциированные с опухолями или раком, с вирусными, бактериальными и паразитарными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, воспалительными заболеваниями и метаболическими заболеваниями. Маркеры клеточной поверхности могут включать без ограничения углеводы, гликолипиды, гликопротеины; CD (кластер дифференциации) антигены, присутствующие на клетках гемопоэтической линии (например, CD2, CD4, CD8, CD21 и т.д.),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазу, адгезивный белок (например, ICAM-1, ICAM-2, ELAM-1, VCAM-1), рецепторы гормонов, факторов роста, цитокинов и других лигандов, ионные каналы и мембраносвязанную форму  $\mu$ -цепи иммуноглобулина.

Особый интерес представляют биологические маркеры, связанные с опухолью или раком, стадией или состоянием рака. Было идентифицировано огромное разнообразие биологических маркеров, связанных с заболеваниями, и созданы соответствующие нацеливающие фрагменты, включая без ограничения раковый антиген-50 (CA-50), раковый антиген-125 (CA-125), ассоциированный с раком яичников, раковый антиген 15-3 (CA15-3), ассоциированный с раком молочной железы, раковый антиген-19 (CA-19) и раковый антиген-242, ассоциированные с раком желудочно-кишечного тракта, карциноэмбриональный антиген (CEA), антиген, ассоциированный с карциномой (CAA), хромогранин А, эпителиальный муциновый антиген (MC5), эпителий-специфический антиген человека (HEA), антиген Льюиса (a), антиген меланомы, ассоциированные с меланомой антигены 100, 25 и 150, муциноподобный ассоциированный с карциномой антиген, белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRPm6), белок, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP41), белок онкогена Neu (C-erbB-2), нейрон-специфическую энолазу (NSE), Р-гликопротеин (продукт гена *mdr1*), антиген, связанный с множественной лекарственной устойчивостью, p170, антиген, связанный с множественной лекарственной устойчивостью, специфический для предстательной железы антиген (PSA), CD56 и NCAM.

В некоторых примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с CD19. Большое количество иллюстративных примеров антигенсвязывающих доменов к CD19 и их конструкторов описано в патенте США № 8,399,645; патенте США № 7,446,190; WO2012/079000; WO2014/031687; патенте США № 7,446,190; каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с BCMA. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к BCMA и их конструкторов описаны в, например, WO2012163805, WO200112812 и WO2003062401, WO2016/014565, WO2014/122144, WO2016/014789, WO2014/089335, WO2014/140248, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с CD123. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к CD123 и их конструкторов описаны в, например, WO2014/130635, WO2016/028896, WO2008/127735, WO2014/138805, WO2014/138819, WO2013/173820, WO2014/144622, WO2001/66139, WO2010/126066, WO2014/144622 и US2009/0252742, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с CD38. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к CD38 приведены в даратумумабе (описан в например, Groen et al., Blood 116(21):1261-1262 (2010); MOR202 (см., например, патент США № 8,263,746); или антителах, описанных в патенте США № 8,362,211.

В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с антигеном Tn. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к Tn и их конструкторов описаны в, например, заявке на патент США № 2014/0178365, патенте США № 8,440,798, Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061 (2010) и Stone et al., Oncolmmunology 1(6):863-873 (2012). Еще в некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с CS-1. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к CS-1 и их конструкторов описаны в элотузумабе (BMS), см. например, Tai et al., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110(5):1656-63. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с мезотелином. Иллюстративные примеры антимезотелинового антигенсвязывающего домена описаны, например, в, WO2015/090230, WO1997/025068, WO1999/028471, WO2005/014652, WO2006/099141, WO2009/045957, WO2009/068204, WO2013/142034, WO2013/040557, WO2013/063419, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с CD22. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к CD22 описаны в Naso et al., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010), каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с CLL-1. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к CLL-1 описаны в WO2016/014535, включенные посредством ссылки.

В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с CD33. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к CD33 описаны в WO2016/014576 и WO2016/014576, каждый из которых включен посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с GD2. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к GD2 описаны в WO2012033885, WO2013040371, WO2013192294, WO2013061273, WO2013123061,

WO2013074916, WO201385552, WO 2011160119 и US 20100150910, каждый из которых включен посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с PSMA. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к PSMA описаны в US 20110268656 (J591 ScFv); WO 2006125481 (mAbs 3/A12, 3/E7 и 3/F11) и одноцепочечные фрагменты антител (scFv A5 и D7), каждый из которых включен посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с FLT3. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к FLT3 описаны в, например, WO2011076922, US5,777,084, EP0754230, US20090297529 и несколько коммерческих антител по каталогу (R&D, ebiosciences, Abcam), каждый из которых включен посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с ROR1. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к ROR1 описаны в WO 2011159847, US20130101607, каждый из которых включен посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с TAG72. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к TAG72 описаны в Hombach et al., *Gastroenterology* 113(4):1163-1170 (1997); и Abcam ab691.

В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с FAP. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к FAP описаны в US 2009/0304718, включенные в данный документ посредством ссылки. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен рассматриваемого TCR специфически связывается с CD44v6. Иллюстративные примеры антигенсвязывающих доменов к CD44v6 описаны в Casucci et al., *Blood* 122(20):3461-3472 (2013). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CEA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Chmielewski et al., *Gastroenterology* 143(4):1095-1107 (2012). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против EPCAM представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDRS, антитела, выбранного из MT110, EpCAM-CD3 биспецифического Ab (см., например, [clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596](http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596)); Edrecolomab; 3622W94; ING-1; и адекватумаб (MT201). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против PRSS21 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в патенте США № 8,080,650. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против IL-13Ra2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, WO2008/146911, WO2004087758, нескольких коммерческих каталогах антител и WO2004087758. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против V7H3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MGA271 (MacroGenics). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против KIT представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, патенте

США № 7,915,391, US20120288506, и нескольких коммерческих антител по каталогу. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CD30 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, патенте США № 7,090,843 B1 и EP0805871. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против GD3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, патенте США № 7,253,263; патенте США № 8,207,308; заявке на патент США 20120276046; EP1013761; WO2005035577; и патенте США № 6,437,098. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CD171 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Hong et al., *J Immunother* 37(2):93-104 (2014). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против IL-11Ra представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, доступного от Abcam (кат. № ab55262) или Novus Biologicals (кат. № EPR5446). В другом варианте осуществления антигенсвязывающий домен снова IL-11Ra представляет собой пептид, см., например, Huang et al., *Cancer Res* 72(1):271-281 (2012). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против PSCA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Morgenroth et al., *Prostate* 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi et al., *J of Oncology* 2013 (2013), article ID 839831 (scFv C5-II); и патентной публикации США 20090311181. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против VEGFR2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Chinnasamy et al., *J Clin Invest* 120(11):3953-3968 (2010). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против LewisY представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Kelly et al., *Cancer Biother Radiopharm* 23(4):411-423 (2008) (hu3S193 Ab (scFvs)); Dolezal et al., *Protein Engineering* 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CD24 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Maliar et al., *Gastroenterology* 143(5):1375-1384 (2012). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CD20 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела ритуксимаб, офатумумаб, окрелизумаб, велтузумаб или GA101. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против PDGFR-бета представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела Abcam ab32570. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против SSEA-4 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MC813 (Cell Signaling), или других коммерчески доступных антител. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против фолатного рецептора альфа представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела IMG853 или антитела, описанного в US20120009181; патенте США № 4,851,332, LK26; патенте США № 5,952,484. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против ERBB2 (Her2/neu) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела трастузумаб или

пертузумаб. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против MUC1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела SAR566658. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против EGFR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела цетуксимаб, панитумумаб, залутумумаб, нимотузумаб или матузумаб. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен против EGFRvIII представляет собой или может быть получен из антигенсвязывающего домена, например, CDR, scFv или VH и VL антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации PCT WO2014/130657 (В одном варианте осуществления CAR представляет собой CAR, описанный в WO2014/130657, содержание которого включено в данный документ во всей своей полноте). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против NCAM представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела клона 2-2В: MAB5324 (EMD Millipore). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против Ephrin B2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против рецептора IGF-I представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, патенте США № 8,344,112 В2; EP2322550 А1; WO 2006/138315 или PCT/US2006/022995. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CAIX представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела клона 303123 (R&D Systems). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против LMP2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в патенте США № 7,410,640 или US20050129701. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против gp100 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела HMB45, NK1бетаВ, или антитела, описанного в WO2013165940 или US20130295007. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против тирозиназы представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, патенте США № 5,843,674; или заявке на патент США № 19/950,504048. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против EphA2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против GD3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в патенте США № 7,253,263; патенте США № 8,207,308; US 20120276046; EP1013761 А3; 20120276046; WO2005035577; или патенте США № 6,437,098. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против фукозила GM1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US20100297138; или WO2007/067992. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против sLe представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела G193 (для lewis Y), см. Scott A M et al, Cancer Res 60: 3254-61 (2000), также как

описано в Neeson et al, *J Immunol* May 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177,10. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против GM3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела CA 2523449 (mAb 14F7). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против HMWMAA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Kmiecik et al., *Oncoimmunology* 3(1):e27185 (2014) (PMID: 24575382) (mAb9.2.27); патенте США № 6,528,481; WO2010033866; или US 20140004124. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против о-ацетил-GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 8B6. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против TEM1/CD248 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Marty et al., *Cancer Lett* 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., *J Immunol Methods* 363(2):221-232 (2011). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CLDN6 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела IMAB027 (Ganymed Pharmaceuticals), см., например, [clinicaltrials.gov/show/NCT02054351](http://clinicaltrials.gov/show/NCT02054351). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против TSHR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, патенте США № 8,603,466; патенте США № 8,501,415; или патенте США № 8,309,693. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против GPRC5D представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела FAB6300A (R&D Systems); или LS-A4180 (Lifespan Biosciences). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CD97 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, патенте США № 6,846,911; de Groot et al., *J Immunol* 183(6):4127-4134 (2009); или антитела от R&D:MAB3734. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против ALK представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Mino-Kenudson et al., *Clin Cancer Res* 16(5):1561-1571 (2010). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против полисиаловой кислоты представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Nagae et al., *J Biol Chem* 288(47):33784-33796 (2013). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против PLAC1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Ghods et al., *Biotechnol Appl Biochem* 2013 doi:10.1002/bab.1177. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против GloboH представляет собой антигенсвязывающую часть антитела VK9; или антитела, описанного в, например, Kudryashov V et al, *Glycoconj J* 15(3):243-9 (1998), Lou et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 111(7):2482-2487 (2014); MBr1: Bremer E-G et al. *J Biol Chem* 259:14773-14777 (1984). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против NY-BR-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Jager et al., *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 15(1):77-83 (2007). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против WT-1 представляет собой

антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Dao et al., *Sci Transl Med* 5(176):176ra33 (2013); или WO2012/135854. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против MAGE-A1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Willemsen et al., *J Immunol* 174(12):7853-7858 (2005) (TCR-подобного scFv). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против белка спермия 17 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Song et al., *Target Oncol* 2013 Aug. 14 (PMID: 23943313); Song et al., *Med Oncol* 29(4):2923-2931 (2012). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против Tie 2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела AB33 (Cell Signaling Technology). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен против MAD-CT-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, PMID: 2450952; патенте США № 7,635,753. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против Fos-связанного антигена 1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 12F9 (Novus Biologicals). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против MelanA/MART1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, EP2514766 A2; или патенте США № 7,749,719. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против точек разрывов транслокаций при саркоме представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Luo et al, *EMBO Mol. Med.* 4(6):453-461 (2012). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против TRP-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Wang et al, *J Exp Med.* 184(6):2207-16 (1996). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CYP1B1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в, например, Maesker et al, *Blood* 102 (9): 3287-3294 (2003). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен против RAGE-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MAB5328 (EMD Millipore). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против обратной транскриптазы теломеразы человека представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, кат. №: LS-B95-100 (Lifespan Biosciences). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против кишечной карбоксилэстеразы представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 4F12: кат. №: LS-B6190-50 (Lifespan Biosciences). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против mut hsp70-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела Lifespan Biosciences: моноклональное: кат. №: LS-C133261-100 (Lifespan Biosciences). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CD79a представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, такого как антитело к CD79a [HM47/A9] (ab3121), доступного от Abcam; антитела антитело к CD79A № 3351, доступного от Cell Signalling Technology; или антитела антитело HPA017748 к CD79A, полученного из

кролика, доступного от Sigma Aldrich. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CD79b представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела полатузумаб ведотин, к CD79b, описанного в Dornan et al., «Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma» *Blood*. 2009 Sep. 24; 114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul. 24, или биспецифического антитела к CD79b/CD3, описанного в «4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies», Abstracts of 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, Calif. Dec. 6-9, 2014. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CD72 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела J3-109, описанного в *Leuk Lymphoma*. 1995 June; 18(1-2):119-22; *Cancer Res* Mar. 15, 2009 69; 2358. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против LAIR1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, такого как антитело к ANT-301 LAIR1, доступного от ProSpec; или антитело к CD305 человека (LAIR1), доступного от BioLegend.

В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против FCAR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, такого как антитело к CD89/FCAR (кат. № 10414-H08H), доступного от Sino Biological Inc. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против LILRA2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, такого как моноклональное антитело к LILRA2 (M17), клон 3C7, доступного от Abnova, или мышинового антитела к LILRA2, моноклонального (2D7), доступного от Lifespan Biosciences. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CD300LF представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, такого как мышиноое антитело к CMRF35-подобной молекуле 1, моноклонального [UP-D2], доступного от BioLegend, или крысиное антитело к CMRF35-подобной молекуле 1, моноклонального [234903], доступного от R&D Systems. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против CLEC12A представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, такого как биспецифичное scFv-антитело, активирующее Т-клетку (BiTE) и ADC, описанного в Noordhuis et al., «Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1.times.CD3 BiTE Antibody» 53<sup>rd</sup> ASH Annual Meeting and Exposition, Dec. 10-13, 2011 и MCLA-117 (Merus). В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против BST2 (также называемый CD317) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, такого как мышиноое антитело к CD317, моноклонального [3H4], доступного от Antibodies-Online, или мышиноое антитело к CD317, моноклонального [696739], доступного от R&D Systems. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против EMR2 (также называемый CD312) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, такого как мышиноое антитело к CD312, моноклонального [LS-B8033], доступного от Lifespan Biosciences, или мышиноое антитело к CD312, моноклонального [494025], доступного от

R&D Systems. В некоторых других примерах антигенсвязывающий домен против LY75 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, такого как мышинное антитело антилимфоцитарного антигена 75, моноклонального [HD30], доступного от EMD Millipore, или мышинное антитело антилимфоцитарного антигена 75, моноклонального [A15797], доступного от Life Technologies. Еще в нескольких других примерах антигенсвязывающий домен против GPC3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела hGC33, описанного в *Anticancer Drugs*. 2010 November; 21(10):907-916, или MDX-1414, HN3 или YP7, все три из которых описаны в *FEBS Lett.* 2014 Jan. 21; 588(2):377-82. Еще в нескольких других примерах антигенсвязывающий домен против FCRL5 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела к FcRL5, описанного в *Mol Cancer Ther.* 2012 October; 11(10):2222-32. Еще в нескольких других примерах антигенсвязывающий домен против IGLL1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, такого как мышинное антитело к иммуноглобулинлямбда-подобному полипептиду 1, моноклонального [AT1G4], доступного от Lifespan Biosciences, мышинное антитело к иммуноглобулинлямбда-подобному полипептиду 1, моноклонального [HSL11], доступного от BioLegendSad.

Еще в нескольких других примерах антигенсвязывающий домен содержит один, два, три (например, все три) CDR тяжелой цепи, HC CDR1, HC CDR2 и HC CDR3, из антитела, указанного выше, и/или один, два, три (например, все три) CDR легкой цепи, LC CDR1, LC CDR2 и LC CDR3, из антитела, указанного выше. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен содержит вариабельную область тяжелой цепи и/или вариабельную область легкой цепи антитела, указанного выше.

Антигенсвязывающий домен может представлять собой любой домен, связывающийся с антигеном, включая без ограничения моноклональное антитело, поликлональное антитело, рекомбинантное антитело, человеческое антитело, гуманизированное антитело и их функциональный фрагмент, включая Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fv, одноцепочечное антитело (например, scFv), мини-тело, диатело, однодоменное антитело («sdAb», или «нанотела», или «верблюдовые»), или Fc-связывающий домен.

В некоторых случаях может быть полезно, чтобы антигенсвязывающий домен был получен из того же вида, в котором в конечном итоге будет использоваться CAR. Например, для использования в организме человека может быть полезно, чтобы антигенсвязывающий домен CAR содержал человеческие или гуманизированные остатки для антигенсвязывающего домена антитела или фрагмента антитела. В некоторых случаях антигенсвязывающий домен является «межвидовым», т. е. он связывается с подобным антигеном у приматов, отличных от человека, таких как *Callithrix jacchus*, *Saguinus oedipus* или *Saimiri sciureus*, чтобы облегчить проверку иммуногенности антигенсвязывающего домена у этих животных.

#### **Цитоплазматический домен TFP или CAR**

Цитоплазматический домен TFP или CAR может включать внутриклеточный

сигнальный домен. Внутриклеточный сигнальный домен в целом отвечает за активацию по меньшей мере одной из нормальных эффекторных функций иммунной клетки, в которую был внедрен CAR. Термин «эффекторная функция» относится к специализированной функции клетки. Эффекторная функция Т-клетки, например, может представлять собой цитолитическую активность или хелперную активность, в том числе секрецию цитокинов. Таким образом, термин «внутриклеточный сигнальный домен» относится к той части белка, которая передает сигнал эффекторной функции и направляет клетку на выполнение специализированной функции. Хотя обычно можно использовать целый внутриклеточный сигнальный домен, в некоторых случаях не обязательно использовать новую цепь. В случае применения усеченной части внутриклеточного сигнального домена, такую усеченную часть можно использовать вместо интактной цепи при условии, что она передает сигнал эффекторной функции. Таким образом, это означает, что термин «внутриклеточный сигнальный домен» включает любую усеченную часть внутриклеточного сигнального домена, достаточную для передачи сигнала эффекторной функции.

К примерам внутриклеточных сигнальных доменов для использования в TFR или CAR по настоящему изобретению относятся цитоплазматические последовательности Т-клеточного рецептора (TCR) и корецепторы, которые действуют согласованно для инициации трансдукции сигнала после задействования рецепторов антигенов, а также любое производное или вариант этих последовательностей и любая рекомбинантная последовательность с такой же функциональной способностью.

Известно, что сигналов, генерируемых только TCR, недостаточно для полной активации Т-клетки и что необходим также вторичный и/или костимулирующий сигнал. Таким образом, можно сказать, что активация Т-клеток опосредуется двумя различными классами цитоплазматических сигнальных последовательностей: теми, которые инициируют антиген-зависимую первичную активацию посредством TCR (первичные внутриклеточные сигнальные домены), и теми, которые действуют антиген-независимым образом для обеспечения вторичного или костимулирующего сигнала (вторичный цитоплазматический домен, например, костимулирующий домен).

Первичный сигнальный домен регулирует первичную активацию комплекса TCR либо стимулирующим, либо ингибирующим образом. Первичные внутриклеточные сигнальные домены, действующие стимулирующим путем, могут содержать сигнальные мотивы, известные как мотивы активации иммунорецепторов на основе тирозина или ITAM.

Примеры ITAM, содержащих первичные внутриклеточные сигнальные домены, которые предназначены для конкретного применения в настоящем изобретении, включают домены CD3-зета, общий FcR-гамма (FCER1G), Fc-гамма RIIa, FcR-бета (Fc-эпсилон-R1b), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD79a, CD79b, DAP10 и DAP12. В одном варианте осуществления CAR по настоящему изобретению содержит внутриклеточный сигнальный домен, например, первичный сигнальный домен CD3-зета.

В одном варианте осуществления первичный сигнальный домен содержит

модифицированный домен ITAM, например, мутировавший домен ITAM, который изменил (например, повысил или снизил) активность по сравнению с нативным доменом ITAM. В одном варианте осуществления первичный сигнальный домен содержит модифицированный ITAM-содержащий первичный внутриклеточный сигнальный домен, например, оптимизированный и/или усеченный ITAM-содержащий первичный внутриклеточный сигнальный домен. В варианте осуществления первичный сигнальный домен содержит один, два, три, четыре или более мотивов ITAM.

Внутриклеточный сигнальный домен TFP или CAR может содержать сигнальный домен CD3-зета отдельно или в комбинации с любыми другими необходимыми внутриклеточными сигнальными доменами, пригодными в контексте CAR по настоящему изобретению. Например, внутриклеточный сигнальный домен CAR может содержать часть цепи CD3-зета и костимулирующий сигнальный домен. Костимулирующий сигнальный домен относится к части CAR, содержащей внутриклеточный домен костимулирующей молекулы. Костимуляторная молекула представляет собой молекулу клеточной поверхности, отличную от антигенного рецептора или его лигандов, которая необходима для эффективного ответа лимфоцитов на антиген. Примеры таких молекул включают CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, функционально-связанный антиген лимфоцитов-1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 и лиганд, который специфически связывается с CD83, и т. п. Например, было продемонстрировано, что костимуляция CD27 усиливает экспансию, эффекторную функцию и выживаемость человеческих CART-клеток *in vitro* и повышает сохраняемость и противоопухолевую активность человеческих T-клеток *in vivo* (Song et al. Blood. 2012; 119(3):696-706). Другие примеры таких костимулирующих молекул включают CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), NKG2D, CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp и CD19a.

Внутриклеточные сигнальные последовательности в цитоплазматической части TFP или CAR по настоящему изобретению могут быть связаны между собой в случайном или определенном порядке. Необязательно, короткий олиго- или полипептидный линкер, например, длиной от 2 до 10 аминокислот (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот), может образовать связь между внутриклеточными сигнальными последовательностями. В одном варианте осуществления глицин-сериновый дублет может использоваться в качестве подходящего линкера. В другом варианте осуществления одна аминокислота, например, аланин, глицин, может использоваться в качестве подходящего линкера.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен предназначен для включения одного или более, например, 2, 3, 4, 5 или более, костимулирующих сигнальных доменов. В варианте осуществления два или более, например, 2, 3, 4, 5 или более, костимулирующих сигнальных доменов разделены линкерной молекулой, например, линкерной молекулой, описанной в данном документе. В одном варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит два костимулирующих сигнальных домена. В некоторых вариантах осуществления линкерная молекула представляет собой остаток глицина. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой остаток аланина.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен предназначен для включения сигнального домена CD3-зета и сигнального домена CD28. В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен предназначен для включения сигнального домена CD3-зета и сигнального домена 4-1BB.

### ***Трансмембранный домен TFP или CAR***

Внеклеточная область TFP или CAR, содержащая антигенсвязывающий домен, может быть связана с внутриклеточной областью, например, с помощью трансмембранного домена. Трансмембранный домен может включать одну или более дополнительных аминокислот, смежных с трансмембранной областью, например, одну или более аминокислот, связанных с внеклеточной областью белка, из которого была получена трансмембрана (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или до 15 аминокислот внеклеточной области), и/или одну или более дополнительных аминокислот, связанных с внутриклеточной областью белка, из которого получен трансмембранный белок (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или до 15 аминокислот внутриклеточной области). В одном аспекте используется трансмембранный домен, связанный с одним из других доменов TFP или CAR. В некоторых случаях трансмембранный домен может быть выбран из или модифицирован посредством аминокислотного замещения во избежание связывания таких доменов с трансмембранными доменами аналогичных или различных белков поверхностной мембраны, например, для сведения к минимуму взаимодействий с другими членами комплекса рецепторов. В одном аспекте трансмембранный домен способен к гомодимеризации с другим TFP на поверхности TFP-T-клетки (или другим CAR на поверхности CAR-T-клетки). В другом аспекте аминокислотная последовательность трансмембранного домена может быть модифицирована или замещена таким образом, чтобы минимизировать взаимодействия со связывающими доменами нативного партнера по связыванию, который присутствует в том же TFP или CAR.

Трансмембранный домен может быть получен либо из природного, либо из рекомбинантного источника. Если источник является природным, то домен может быть образован из любого связанного с мембраной или трансмембранного белка. В одном аспекте трансмембранный домен способен передавать сигналы внутриклеточному(ым) домену(ам) каждый раз, когда TFP или CAR связывается с мишенью. Трансмембранный домен для конкретного применения в настоящем изобретении может включать по меньшей мере трансмембранную(ые) область(и), например, альфа-, бета- или зета-цепи T-клеточного

рецептора, CD28, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. При необходимости для связывания внеклеточного домена с трансмембранным доменом может быть использована шарнирная последовательность или линкер. Неограничивающими примерами шарнирных последовательностей являются шарнирные последовательности, полученные из шарнира человеческого иммуноглобулина (Ig), например, шарнира IgG4 или шарнира CD8a. В данной области техники доступны различные линкеры, олиго- или полипептидные линкеры для связывания различных доменов вместе. Их длина может варьироваться от 2 до 50 аминокислот и отличаться по аминокислотной композиции. Обычно используемым линкером является линкер, обогащенный глицином, например, аминокислотная последовательность GGGSGGGGS или ее вариации.

В некоторых вариантах осуществления TFP- или CAR-экспрессирующая клетка, описанная в данном документе, может дополнительно включать несколько типов TFP или CAR, способных связываться с различными антигенами или различными эпитопами на одном и том же антигене. Например, TFP- или CAR-экспрессирующая клетка настоящего изобретения может включать второй TFP или CAR, который включает другой антигенсвязывающий домен, например, с той же мишенью (CD19 или BCMA) или другой мишенью (например, CD123). В одном варианте осуществления, если TFP-экспрессирующая клетка содержит два или более различных TFP или CAR, антигенсвязывающие домены различных TFP или CAR могут быть такими, которые не будут взаимодействовать друг с другом. Например, клетка, экспрессирующая первый и второй TFP, может содержать антигенсвязывающий домен первого TFP, например, в виде фрагмента, например, scFv, который не образует связь с антигенсвязывающим доменом второго TFP, например, антигенсвязывающий домен второго TFP представляет собой  $V_{HH}$ . Подобным образом, клетка, экспрессирующая первый и второй CAR, может содержать антигенсвязывающий домен первого CAR, например, в виде фрагмента, например, scFv, который не образует связь с антигенсвязывающим доменом второго CAR, например, антигенсвязывающий домен второго CAR представляет собой  $V_{HH}$ .

В некоторых других вариантах осуществления клетка, экспрессирующая TFP или CAR, описанная в данном документе, может дополнительно экспрессировать другое средство, например, средство, которое усиливает активность клетки, экспрессирующей TFP или CAR. Например, в одном варианте осуществления средство может быть средством, которое ингибирует ингибиторную молекулу. Ингибирующие молекулы, например, PD1, могут в некоторых вариантах осуществления снижать способность TFP- или CAR-экспрессирующей клетки установить иммунный эффекторный ответ. Примеры ингибирующих молекул включают PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGFR бета. В одном варианте осуществления средство, ингибирующее ингибирующую молекулу, содержит первый полипептид, например, ингибирующую молекулу, связанный со вторым полипептидом, который обеспечивает положительный сигнал для клетки, например, внутриклеточный сигнальный домен,

описанный в данном документе. В одном варианте осуществления средство содержит первый полипептид, например, ингибирующей молекулы, такой как PD1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, Siglec-15 и TIGIT, или фрагмент любого из них (например, по меньшей мере часть внеклеточного домена любого из них), и второй полипептид, который представляет собой внутриклеточный сигнальный домен, описанный в данном документе (например, содержащий костимулирующий домен (например, 4-1BB, CD27 или CD28, например, как описано в данном документе), и/или первичный сигнальный домен (например, сигнальный домен CD3-зета, описанный в данном документе)). В одном варианте осуществления вещество содержит первый полипептид PD1 или его фрагмент (например, по меньшей мере часть внеклеточного домена PD1) и второй полипептид внутриклеточного сигнального домена, описанного в данном документе (например, сигнальный домен CD28, описанный в данном документе, и/или сигнальный домен CD3-зета, описанный в данном документе). PD1 представляет собой ингибирующий член семейства CD28 рецепторов, которое также включает CD28, CTLA-4, ICOS и BTLA. PD-1 экспрессируется на активированных В-клетках, Т-клетках и миелоидных клетках (Agata et al. 1996 *Int. Immunol* 8:765-75). Было показано, что два лиганда для PD1, PD-L1 и PD-L2 обеспечивают подавление активации Т-клеток после связывания с PD1 (Freeman et al. 2000 *J Exp Med* 192:1027-34; Latchman et al. 2001 *Nat Immunol* 2:261-8; Carter et al. 2002 *Eur J Immunol* 32:634-43). Иммуносупрессия может быть обратима путем ингибирования локального взаимодействия PD1 с PD-L1.

В одном варианте осуществления вещество содержит внеклеточный домен (ECD) ингибирующей молекулы, например, белок запрограммированной гибели клеток 1 (PD-1) может быть слитым с трансмембранным доменом и необязательно внутриклеточным сигнальным доменом, таким как 41BB и CD3-зета (также называемый в данном документе как PD1 TFP). В одном варианте осуществления PD1 TFP при использовании в комбинации с антителом к CD19 TFP, описанным в данном документе, улучшает сохранение Т-клеток. В одном варианте осуществления TFP или CAR включает внеклеточный домен PD 1. Альтернативно предложены TFP или CAR, содержащие антитело или фрагмент антитела, такой как scFv, которое специфически связывается с лигандом запрограммированной гибели клеток 1 (PD-L1) или лигандом запрограммированной гибели клеток 2 (PD-L2).

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение представляет популяцию или смесь популяций TFP- или CAR-экспрессирующих клеток, в которых экспрессия или активность RTPN2 подавлена (например, ингибирована). В некоторых примерах популяция Т-клеток, экспрессирующих TFP, представляет собой смесь клеток, экспрессирующих различные TFP. Популяция TFP-Т-клеток может включать первую клетку, экспрессирующую TFP, содержащую связывающий домен против CD19 или против ВСМА, описанный в данном документе, и вторую клетку, экспрессирующую TFP, содержащую другой связывающий домен против CD19 или против ВСМА, например, связывающий домен против CD19 или против ВСМА, описанный в данном документе, который отличается от связывающего домена против CD19 в TFP, экспрессируемом первой

клеткой. В качестве другого примера популяция клеток, экспрессирующих TFP, может включать первую клетку, экспрессирующую TFP, которая включает связывающий домен против CD19 или против BCMA, например, как описано в данном документе, и вторую клетку, экспрессирующую TFP, которая включает связывающий домен антигена с мишенью, отличной от CD19 или BCMA (например, другой опухоль-ассоциированный антиген). Тот же подход может применяться к смеси CAR-экспрессирующих клеток, индивидуальные клетки могут быть нацелены на одни и те же или разные антигены.

В данном документе также охвачены дополнительные конфигурации TFP или CAR, известные в данной области, включая разделенные CAR, RCAR, а также другие комбинации TFP и CAR, описанные в WO2016187349, патенте США № 9,856,497, WO2017123556, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Далее рассматриваются аллогенные CAR-экспрессирующие клетки, в которых экспрессия или активность PTPN2 ингибирована. Например, клетка может быть аллогенной Т-клеткой, например, аллогенной Т-клеткой, в которой отсутствует экспрессия функционального Т-клеточного рецептора (TCR) и/или человеческого лейкоцитарного антигена (HLA), например, HLA класса I и/или HLA класса II. В частности, Т-клетка, лишенная функционального TCR, может быть, например, сконструирована так, что она не выражает никакого функционального TCR на своей поверхности или сконструирована так, что она не выражает одну или более субъединиц, содержащих функциональный TCR, или сконструирована так, что она производит очень мало функционального TCR на своей поверхности. Альтернативно, Т-клетка может экспрессировать по сути нарушенный TCR, например, путем экспрессии мутированных или усеченных форм одной или более субъединиц TCR. Термин «по сути нарушенный TCR» означает, что этот TCR по сути не будет вызывать неблагоприятную иммунную реакцию у хозяина.

Аллогенные Т-клетки, в которых отсутствует экспрессия функционального TCR и/или HLA, могут быть получены любым подходящим способом, включая нокаут или нокдаун одной или более субъединиц TCR или HLA. Например, Т-клетка может включать нокдаун TCR и/или HLA с помощью миРНК, кшРНК, системы CRISPR, транскрипционной активаторной нуклеазы (TALEN) или эндонуклеазы «цинковые пальцы» (ZFN).

В некоторых вариантах осуществления аллогенная клетка может быть клеткой, которая не экспрессирует или экспрессирует на низких уровнях ингибирующую молекулу, например, любым способом, описанным в данном документе. Например, клетка может быть клеткой, которая не экспрессирует или экспрессирует на низких уровнях ингибирующую молекулу, например, которая может снизить способность TFP- или CAR-экспрессирующей клетки вызывать иммунный эффекторный ответ. Примеры ингибирующих молекул включают PD1, PD-L1, CTLA4, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и TGF бета.

Последовательности нуклеиновых кислот, кодирующие требуемый TFP или CAR, могут быть получены с помощью рекомбинантных способов, известных в данной области

техники, например, путем скрининга библиотек из клеток, экспрессирующих ген, путем выделения гена из вектора, который, как известно, включает его, или путем выделения непосредственно из клеток и тканей, содержащих его, с использованием стандартных методик. Альтернативно представляющий интерес ген может быть получен синтетическим путем, а не клонированием. При необходимости, TFP- и CAR-экспрессирующие клетки настоящего изобретения генерируются с помощью лентивирусных вирусных векторов.

Обычные вирусные и невирусные способы переноса генов могут быть использованы для введения кодирующих последовательностей TFP- или CAR в представляющую интерес клетку, например, лимфоидную клетку, как раскрыто в данном документе. Такие способы могут быть использованы для введения кодирующих последовательностей TFP- или CAR в клетки в культуре, которые, в свою очередь, вводятся в организм человека. Системы доставки невирусных векторов могут включать ДНК-плазмиды, РНК (например, транскрипт вектора, описанного в данном документе), оголенную нуклеиновую кислоту и нуклеиновую кислоту, соединенную со средой-носителем, например, липосомой. Системы доставки с вирусными векторами могут включать ДНК и РНК вирусы, которые после доставки в клетку могут содержать либо эписомальные, либо интегрированные геномы.

Системы на основе вирусов могут включать ретровирусные, лентивирусные, аденовирусные, адено-ассоциированные и векторы вируса простого герпеса для переноса генов. Интеграция в геном хозяина может происходить с помощью способов переноса генов ретровируса, лентивируса и адено-ассоциированного вируса, что может привести к длительной экспрессии внедренной последовательности. Высокая эффективность трансдукции наблюдается в различных типах клеток и тканях-мишенях.

Лимфоидная клетка субъекта, в которой экспрессия и/или активность RTPN2 подавлена (например, ингибирована), может быть использована для лечения целого ряда заболеваний, связанных с антигеном, с которым связывается TFP или CAR. Например, подавление (например, ингибирование) RTPN2 усиливает экспансию лимфоидных клеток, эффекторную функцию и выживаемость человеческих TFP- или CAR-экспрессирующих Т-клеток *in vitro* и сохраняемость человеческих Т-клеток и противоопухолевую активность *in vivo*.

В одном аспекте настоящее изобретение представляет способ усиления активности эффекторных клеток (например, Т-клеток, НК-клеток, КНУГ-клеток). Способ обычно включает: приведение в контакт указанной эффекторной клетки с эффективным количеством ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) таким образом, что экспрессия и активность RTPN2 подавляется (например, ингибируется) в указанной эффекторной клетке. Об усилении эффекторной активности может свидетельствовать цитолитическая активность против клетки-мишени, такой как опухоль или раковая клетка, или хелперная активность, включающая высвобождение цитокинов. Оценка дополненной эффекторной функции может быть проведена с помощью любых способов, известных в данной области или раскрытых в данном документе. В некоторых случаях цитотоксичность эффекторной клетки, экспрессирующей TFP или CAR, как

раскрыто в данном документе, может быть выше в ответ на обработку ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) по сравнению с контрольной лимфоидной клеткой, не получавшей такой обработки. TFP- или CAR-экспрессирующая эффекторная клетка, обработанная ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе), может быть приблизительно на 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 500% или более цитотоксичной по отношению к опухолевым или раковым клеткам по сравнению с эффекторной клеткой, не получавшей такой обработки. В некоторых вариантах осуществления изменение цитотоксичности может включать сравнение такой активности до и после обработки эффекторной клетки ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе). В некоторых других случаях высвобождение цитотоксических цитокинов эффекторной клеткой, экспрессирующей TFP или CAR, как раскрыто в данном документе, может быть больше в ответ на обработку ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) по сравнению с контрольной лимфоидной клеткой, не получавшей такой обработки. Иллюстративные примеры цитокинов включают  $IFN\gamma$ ,  $TNF\alpha$ , CSF,  $TGF\beta$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, гранзим и т. п. Эффекторная клетка, экспрессирующая TFP или CAR, может генерировать приблизительно в 1 раз, 2 раза, 3 раза, 4 раза, 5 раз, 6 раз, 7 раз, 8 раз, 9 раз, 10 раз, 50 раз, 100 раз или большее высвобождение цитотоксических цитокинов в ответ на обработку ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) по сравнению с контрольной лимфоидной клеткой, которая не подвергается воздействию ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе).

В другом аспекте настоящее изобретение предоставляет способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий: введение субъекту эффективного количества лимфоидных клеток, при этом индивидуальная лимфоидная клетка содержит (а) последовательность химерного Т-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (б) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, где каждый из TFP и CAR, когда они присутствуют, проявляет специфическое связывание с антигеном, и где экспрессия и/или функция RTPN2 в указанной клетке подвергается подавлению (например, ингибированию). В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения подавление экспрессии и/или активности RTPN2 может осуществляться одним или более типами ингибиторов RTPN2 (например, соединениями, описанными в данном документе), раскрытыми в данном описании. При необходимости подавление экспрессии или активности RTPN2 происходит временно путем приведения клеток в контакт с ингибитором RTPN2 с малой молекулой (например, соединением, описанным в данном документе) или ингибитором RTPN2 на основе нуклеиновой кислоты (например, мРНК или кшРНК), который осуществляет такое подавление временно без интеграции в геном клетки. В качестве альтернативы подавление RTPN2 может происходить постоянно путем приведения клетки в контакт с ингибитором RTPN2, который нарушает экспрессию гена RTPN2 на постоянной основе путем

расщепления такого гена с помощью ингибитора RTPN2 на основе CRISPR.

В некоторых примерах использование на практике рассматриваемого способа включает подавление экспрессии и/или активности RTPN2 в лимфоидных клетках *ex vivo* перед введением субъекту эффективного количества обработанных RTPN2 лимфоидных клеток (например, эффекторных клеток). Ингибирование *ex vivo* может проводиться до, одновременно или после введения нуклеиновой кислоты, кодирующей TFP или CAR, в лимфоидную клетку. Такая обработка *ex vivo* может способствовать экспансии и пролиферации эффекторных клеток, чтобы количество клеток достигло требуемого эффективного количества для введения субъекту. Такая обработка *ex vivo* может также продлить сохранение выживших эффекторных клеток и противоопухолевую активность *in vivo*. Например, эффекторная клетка по настоящему изобретению при введении субъекту способна уничтожать опухолевые или раковые клетки субъекта. В отличие от терапии антителами, модифицированные TFP или CAR иммунные эффекторные клетки (например, Т-клетки, НК-клетки, КНУГ-клетки) способны воспроизводиться *in vivo*, что приводит к длительному сохранению, которое может привести к устойчивому контролю над опухолью. В различных аспектах иммунные эффекторные клетки (например, Т-клетки, НК-клетки, КНУГ-клетки), введенные субъекту или их потомкам, сохраняются в субъекте в течение по меньшей мере четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, тринадцати месяцев, четырнадцати месяцев, пятнадцати месяцев, шестнадцати месяцев, семнадцати месяцев, восемнадцати месяцев, девятнадцати месяцев, двадцати месяцев, двадцати одного месяца, двадцати двух месяцев, двадцати трех месяцев, двух лет, трех лет, четырех лет или пяти лет после введения Т-клеток или НК-клеток или КНУГ-клеток субъекту.

Соответственно, настоящее изобретение также представляет способ повышения терапевтической эффективности TFP- или CAR-экспрессирующих клеток, направленных на опухоль или опухоль-ассоциированный антиген. В некоторых вариантах осуществления введение ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) происходит *ex vivo*. В других вариантах осуществления введение ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) происходит *in vivo* до, одновременно с или после введения клеток субъекту, при этом клетки могут быть или не быть ранее подвергнуты воздействию ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) *ex vivo*.

В одном аспекте полностью человеческие TFP- или CAR-модифицированные иммунные эффекторные клетки (например, Т-клетки, НК-клетки, КНУГ-клетки) по настоящему изобретению могут представлять собой тип вакцины для иммунизации *ex vivo* и/или терапии *in vivo* у млекопитающих, включая человека.

Рассматриваемые способы с использованием TFP- или CAR-экспрессирующих лимфоидных клеток (включая, например, эффекторные клетки), нацеленных на один или более опухолевых антигенов, могут быть применены для лечения солидных опухолей и

гемобластоза. Например, рассматриваемые способы могут быть использованы для лечения: острого лимфобластного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), аденокарциномы, аденокарциномы у детей, рака, связанного со СПИДом, саркомы Капоши (саркомы мягких тканей), лимфомы, связанной со СПИДом (лимфомы), первичной лимфомы ЦНС (лимфомы), рака анального канала, рака аппендикса, астроцитомы, детского возраста (рак мозга), атипичной тератоидной/рабдоидной опухоли, базально-клеточной карциномы кожи, рака желчных протоков, рака мочевого пузыря, рака костей (включая саркому Юинга, остеосаркому и злокачественную фиброзную гистиоцитому), опухолей головного мозга, рака молочной железы, бронхиальных опухолей, лимфомы Беркитта - см. неходжкинскую лимфому, карциноидной опухоли (желудочно-кишечного тракта), карциноидных опухолей у детей, сердечных опухолей (сердца), атипичных тератоидных/рабдоидных опухолей, эмбриональных опухолей, герминогенной опухоли, первичной лимфомы ЦНС, рака шейки матки, холангиокарциномы, хордомы, хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), хронического миелоидного лейкоза (CML), хронических миелолифферативных новообразований, колоректального рака, краниофарингиомы, кожной Т-клеточной лимфомы (микоз Фунгоидеса и синдром Сезари), протоковой карциномы In Situ (DCIS), эмбриональных опухолей, рака эндометрия (рак матки), эпендимомы, рака пищевода, эстезионейробластомы (рак головы и шеи), саркомы Юинга (рак костей), экстракраниальной герминогенной опухоли, экстрагонадальной герминогенной опухоли, рака глаза, внутриглазной меланомы у детей, внутриглазной меланомы, ретинобластомы, рака фаллопиевой трубы, фиброзной гистиоцитомы кости, злокачественной остеосаркомы, рака желчного пузыря, гастрального рака (желудка), карциноидной опухоли желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта (GIST), внегонадных герминогенных опухолей, герминогенных опухолей яичника, рака яичка, гестационной трофобластической болезни, волосатоклеточного лейкоза, рака головы и шеи, опухолей сердца, печеночноклеточного рака (печени), гистиоцитоза, лимфомы Ходжкина с клетками Лангерганса, рака гипофарингеальной области (рак головы и шеи), опухолей островковых клеток, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, саркомы Капоши (саркома мягких тканей), рака почки (почечных клеток), рака гортани (рак головы и шеи), лейкоза, рака губ и ротовой полости (рак головы и шеи), рака печени, рака легкого (например, немелкоклеточный и мелкоклеточный), лимфомы, рака мужской груди, злокачественной фиброзной гистиоцитомы костей и остеосаркомы, меланомы, карциномы клеток Меркеля (рак кожи), мезотелиомы, злокачественной, метастатического рака, метастатического плоскоклеточного рака шеи со скрытой первичностью (рак головы и шеи), карциномы средней линии тракта, рака ротовой полости (рак головы и шеи), множественной эндокринной неоплазии, множественной миеломы/плазмноклеточных новообразований, фунгоидного микоза (лимфома), миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелолифферативных новообразований, миелоидного лейкоза, CML, миелоидного лейкоза, острого (AML), миелолифферативных новообразований,

хронического рака полости носа и околоносовых пазух (рак головы и шеи), рака носоглотки (рак головы и шеи), нейробластомы, неходжкинской лимфомы, немелкоклеточного рака легкого, перорального рака, рака губы и полости рта и орофарингеального рака (рак головы и шеи), остеосаркомы и злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, рака яичников, рака поджелудочной железы, нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (опухоли островковых клеток), папилломатоза (гортань у детей), параганглиомы, рака околоносовых пазух и полости носа (рак головы и шеи), рака паращитовидных желез, рака полового члена, рака глотки (рак головы и шеи), феохромоцитомы, опухоли гипофиза, плазмноклеточных новообразований/многочисленных миелом, плевропульмональной бластомы, рака молочной железы при беременности, первичной лимфомы центральной нервной системы (ЦНС), первичного перитонеального рака, рака прямой кишки, ретинобластомы, рабдомиосаркомы, рака слюнных желез (рак головы и шеи), саркомы, рабдомиосаркомы у детей (саркома мягких тканей), сосудистых опухолей у детей (саркома мягких тканей), саркомы Юинга (рак костей), саркомы Капоши (саркома мягких тканей), остеосаркомы (рак костей), саркомы мягких тканей, саркомы матки, синдрома Сезари (лимфома), рака кожи, рака кожи у детей, мелкоклеточного рака легкого, рака тонкой кишки, саркомы мягких тканей, плоскоклеточной карциномы кожи, плоскоклеточного рака шеи со скрытой первичностью, метастатического рака (рак головы и шеи), рака желудка, Т-клеточной лимфомы, кожного рака, рака яичек, рака горла (рак головы и шеи), рака носоглотки, рака ротоглотки, рака гипофарингеальной области, тимомы и рака вилочковой железы, рака щитовидной железы, переходноклеточного рака почечной лоханки и мочеточника ((рак почки (почечно-клеточный)), рака мочеточника и почечной лоханки, переходноклеточного рака (рак почки (почечно-клеточный)), рака уретры, рака матки, эндометрия, саркомы матки, рака влагалища, сосудистых опухолей (саркома мягких тканей), рака вульвы и опухоли Вильмса и других опухолей почек у детей и любого из вышеупомянутых видов рака, проявляя экспрессию и/или активность РТРN2 в раковых клетках.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим TFP- или CAR-экспрессирующие клетки, например, множество TFP-экспрессирующих клеток, как описано в данном документе, в комбинации с одним или более фармацевтически или физиологически приемлемыми носителями, разбавителями или вспомогательными веществами. Такие композиции могут содержать буферы, например, нейтральный буферный раствор, фосфатно-буферный раствор и т. п.; углеводы, такие как глюкоза, манноза, сахароза или декстраны, маннит; белки; полипептиды или аминокислоты, такие как глицин; антиоксиданты; хелатирующие средства, такие как EDTA или глутатион; вспомогательные средства (например, гидроксид алюминия); и консерванты. Композиции по настоящему изобретению в одном аспекте составлены для внутривенного введения.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут вводиться таким способом, который соответствует заболеванию, подлежащему лечению (или

предотвращению). Количество введения будет определяться такими факторами, как состояние субъекта, а также тип и тяжесть заболевания субъекта, хотя соответствующие дозировки могут быть установлены в ходе клинических испытаний.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция по существу не содержит, например, в ней отсутствуют определяемые уровни загрязняющего вещества, например, выбранного из группы, состоящей из эндотоксина, микоплазмы, компетентного по репликации лентивируса (RCL), р24, нуклеиновой кислоты VSV-G, ВИЧ gag, остаточных гранул, покрытых антителами к CD3/CD28, мышинных антител, смешанной сыворотки человека, бычьего сывороточного альбумина, бычьей сыворотки, компонентов культуральной среды, упаковывающей вектор клетки или плазмидных компонентов, а также бактерии и грибка. В одном варианте осуществления бактерия представляет собой по меньшей мере одну, выбранную из группы, состоящей из *Alcaligenes faecalis*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenza*, *Neisseria meningitides*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumonia* и *Streptococcus pyogenes* группы А.

Точное эффективное количество композиций настоящего изобретения для введения может быть определено врачом с учетом индивидуальных различий в возрасте, весе, размере опухоли, степени инфицирования или метастазирования и состояния субъекта. В целом, можно отметить, что фармацевтическая композиция, содержащая Т-клетки, описанные в данном документе, может вводиться в дозах от  $10^4$  до  $10^9$  клеток/кг веса тела, в некоторых случаях от  $10^5$  до  $10^6$  клеток/кг веса тела, включая все целые значения в этих диапазонах. Композиции Т-клеток также могут вводиться несколько раз в этих дозах. Клетки могут вводиться с помощью методов инфузии, которые широко известны в области иммунотерапии (см., например, Rosenberg et al., New Eng. J. of Med. 319:1676, 1988).

В некоторых примерах может быть необходимым введение активированных Т-клеток субъекту, затем повторное взятие крови впоследствии (или осуществление афереза), активация полученных Т-клеток в соответствии с настоящим изобретением и повторная инфузия пациенту этих активированных и размноженных Т-клеток. Этот процесс может выполняться несколько раз каждые несколько недель. В определенных аспектах Т-клетки могут быть активированы при заборе крови объемом от 10 до 400 куб. см. В определенных аспектах Т-клетки активируются при заборе крови объемом 20 куб. см, 30 куб. см, 40 куб. см, 50 куб. см, 60 куб. см, 70 куб. см, 80 куб. см, 90 куб. см или 100 куб. см. В некоторых вариантах осуществления композиции Т-клеток настоящего изобретения вводят путем внутривенной инъекции. Композиции Т-клеток могут быть инъецированы непосредственно в опухоль, лимфатический узел или в область инфекции.

В некоторых примерах субъект может подвергаться лейкоферезу, при котором лейкоциты собирают, обогащают или истощают *ex vivo*, чтобы отобрать и/или выделить представляющие интерес клетки, например, Т-клетки. Эти изоляты Т-клеток могут быть экспансированы способами, известными в данной области техники, и обработаны таким образом, что в них может быть введен один или более TFP-конструктов настоящего

изобретения, тем самым создавая TFP-экспрессирующие или CAR-экспрессирующие T-клетки настоящего изобретения.

Следующие ниже примеры предоставлены с целью иллюстрации различных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения настоящего изобретения каким-либо образом. Примеры настоящего изобретения, а также способы и композиции, описанные в данном документе, представляют собой предпочтительные варианты осуществления и являются иллюстративными, а также не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения. Специалистам в данной области техники будут понятны изменения и другие виды применения, которые охвачены сутью изобретения, определенной объемом формулы изобретения.

### ПРИМЕРЫ

Следующие примеры приведены только в иллюстративных целях и не ограничивают объем формулы изобретения, представленной в данном документе.

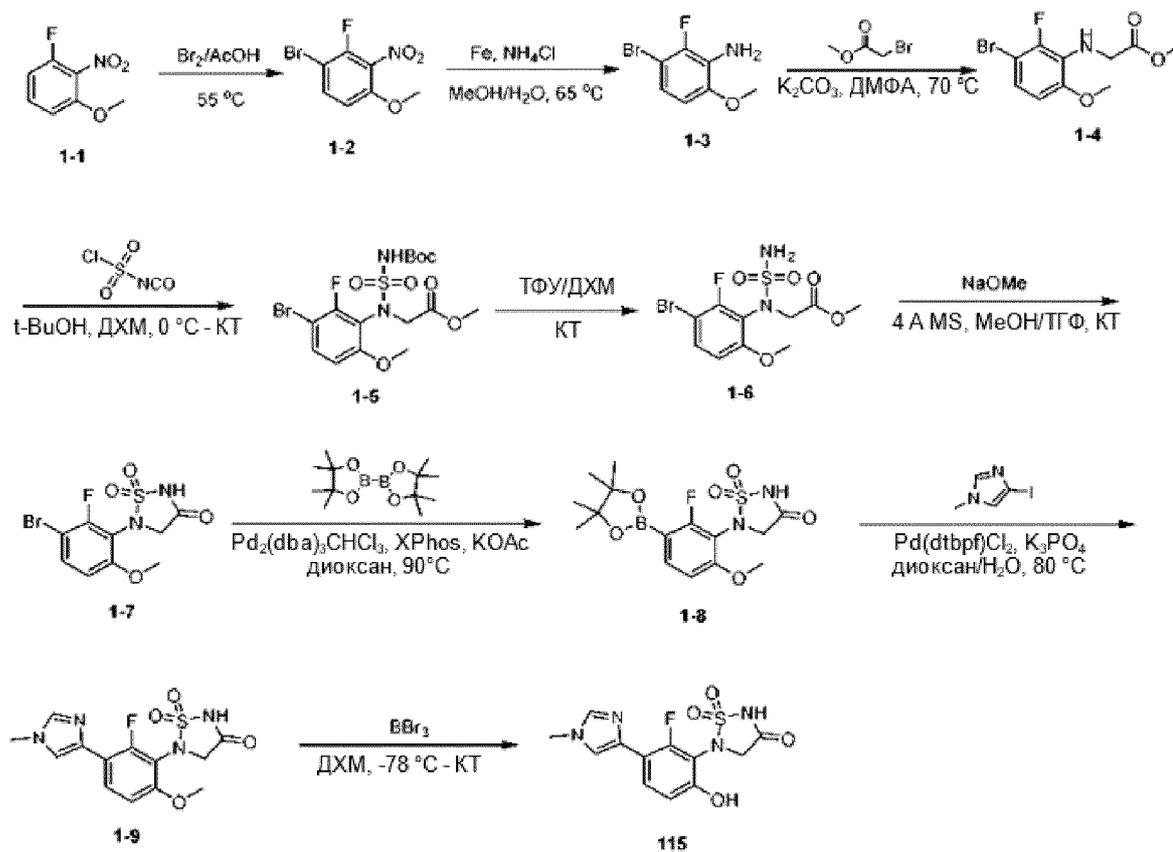
Как используется в данном документе, следующие сокращения, если не указано иное, следует понимать как означающие следующее:

ацетонитрил (ACN или MeCN)	диизопропилэтиламин (DIPEA или DIEA)	этанол (EtOH)	масс- спектроскопия (МС)
уксусная кислота (AcOH)	4-( <i>N, N</i> - диметиламино)пиридин (DMAP)	этилацетат (EtOAc)	мезил (Ms)
ацетил (Ac)	1,2-диметоксиэтан (DME)	высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)	ядерный магнитный резонанс (ЯМР)
2,2'- бис(дифенилфосф ино)-1,1'- бинафталин (BINAP)	<i>N, N</i> - диметилформамид(DMF)	бис(триметилсилил)а мид калия (KHMDs)	фенил (Ph)
бензил (Bn)	<i>N, N</i> -диметилацетамид (DMA)	бис(триметилсилил)а мид натрия (NaHMDs)	изопропил (iPr/i- Pr)
<i>трет</i> - бутилкарбамат (BOC или Boc)	диметилсульфоксид (ДМСО)	бис(триметилсилил)а мид лития (LiHMDs)	обращенно- фазовая жидкостная

			хроматография высокого давления (ОФ- ВЭЖХ)
<i>изобутил</i> (i-Bu)	1,1'- бис(дифенилфосфино)ферро цен (Dppf или dppf)	алюмоангидрид лития (LAH)	комнатная температура (к. т.)
<i>трет</i> -бутил (t-Bu)	<i>N</i> -(3-диметиламинопропил)- <i>N'</i> -этилкарбодиимида гидрохлорид (EDC или EDCI)	жидкостная хроматография-масс- спектрометрия (ЖХМС)	<i>терт</i> - бутилдиметилсил ил (TBS)
дихлорметан (CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) (DCM)	эквивалент(ы) (экв.)	метил (Me)	триэтиламин (TEA)
диизобутилалюми ния гидрид (DIBAL-H)	этил (Et)	метанол (MeOH)	трифторуксусная кислота (TFA)
			тетрагидрофуран (THF)

**Пример 1: Синтез соединения:**

Пример 1а: Синтез 5-(2-фтор-6-метокси-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 115)



К смеси соединения 1-1 (75 г, 438,6 ммоль, 1,0 экв.) в  $\text{AcOH}$  (10 мл), охлажденной до  $0^\circ\text{C}$ , по каплям добавляли  $\text{Br}_2$  (90 мл, 1754,4 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $55^\circ\text{C}$  в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили водой (2 л) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (2 л  $\times$  3). Органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали при сниженном давлении с получением соединения 1-2 (108 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,61 (дд,  $J=9,0, 7,7$  Гц, 1H), 6,78 (дд,  $J=9,2, 1,3$  Гц, 1H), 3,93 (с, 3H).

К смеси соединения 1-2 (108 г, 432,0 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (188 г, 3520 ммоль, 8,0 экв.) в  $\text{MeOH}/\text{воде}$  (400 мл/400 мл) добавляли порошок  $\text{Fe}$  (98 г, 1760 ммоль, 4,0 экв.) и смесь перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали, выливали в воду (3 л) и экстрагировали с помощью петролейного эфира/этилацетата (3/1, 2,5 л  $\times$  3), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением соединения 1-3 (84 г).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO}-d_6$ )  $\delta$  6,77 (т,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,65 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,80 (с, 3H).

К смеси соединения 1-3 (20 г, 90,9 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (50 г, 363,6 ммоль, 4,0 экв.) в безводном  $\text{DMF}$  добавляли метил-2-бромацетат (20 г, 127,3 ммоль, 1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $70^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{Ar}$  в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали, разводили водой (700 мл) и экстрагировали с помощью петролейного эфира/этилацетата (3/1, 600 мл  $\times$  3), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью петролейного эфира/этилацетата (1/0-10/1) с получением соединения 1-4 (13 г). ЖХ-МС  $m/z$ : 294,1 [M+H]<sup>+</sup>.

К охлажденной (0°C) смеси сульфоизоцианатидного хлорида (50,2 г, 356,0 ммоль, 8,0 экв.) в безводном DCM (150 мл) по каплям добавляли *t*-BuOH (26,3 г, 356,0 ммоль, 8,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем по каплям добавляли раствор соединения 1-4 (13 г, 44,5 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (72 г, 712,0 ммоль, 16,0 экв.) в безводном DCM (150 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили DCM (300 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (400 мл × 2), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью петролейного эфира/ этилацетата (1/0-1/1) с получением соединения 1-5 (14,5 г). ЖХ-МС  $m/z$ : 469,0 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 1-5 (14,5 г, 30,8 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DCM (100 мл) добавляли TFA (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь доводили до pH=8-9 с помощью водн. NaHCO<sub>3</sub> (нас.) и экстрагировали с помощью DCM (150 мл × 3), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением соединения 1-6 (9,0 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС  $m/z$ : 368,9 [M-H]<sup>-</sup>.

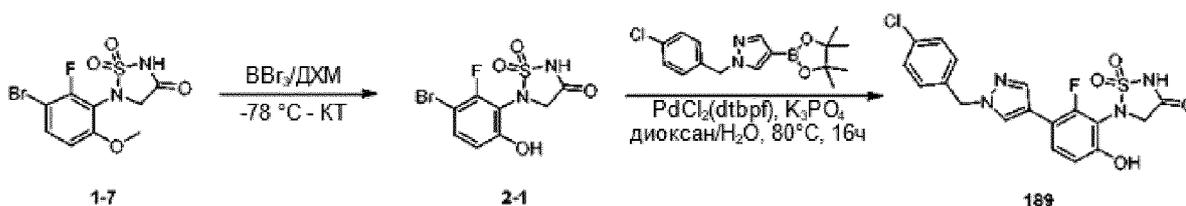
К смеси соединения 1-6 (9,0 г, 24,2 ммоль, 1,0 экв.) и молекулярного сита 4A (10 г) в безводном MeOH/THF (15 мл/90 мл) добавляли NaOMe (22 мл, 121 ммоль, 5,4 М в MeOH, 5,0 экв.) в атмосфере Ar. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH/EtOAc (0-15%) с получением соединения 1-7 (7,2 г). ЖХ-МС  $m/z$ : 338,8 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 1-7 (2 г, 5,92 ммоль, 1,0 экв.) и KOAc (1,74 г, 17,75 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,76 г, 14,8 ммоль, 2,5 экв.), X-phos (1,13 г, 2,37 ммоль, 0,4 экв.) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>Cl (1,22 г, 1,18 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc/MeOH=1/0-4/1 с получением соединения 1-8 (1,5 г). ЖХ-МС  $m/z$ : 385,1 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 1-8 (100 мг, 0,259 ммоль, 1,0 экв.), 4-йод-1-метил-1*H*-имидазола (81 мг, 0,389 ммоль, 1,5 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (165 мг, 0,777 ммоль, 3 экв.) в диоксане (6 мл) и H<sub>2</sub>O (1,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (17 мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью метанола/этилацетата (0-50%) с получением соединения 1-9 (122 мг). ЖХ-МС  $m/z$ : 338,9 [M-H]<sup>-</sup>.

К охлажденному (-78 °С) раствору соединения 1-9 (122 мг, 0,359 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DCM (2,5 мл) по каплям добавляли  $\text{VBr}_3$  (2,5 мл) в течение 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $\text{N}_2$  в течение 2,5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (30 мл) и доводили до pH=8-9 с помощью  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  при -78°С. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ ( $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) с получением соединения 115 (3,8 мг). ЖХ-МС  $m/z$ : 325,0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,41 (с, 1H), 7,64-7,58 (м, 2H), 6,84 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).

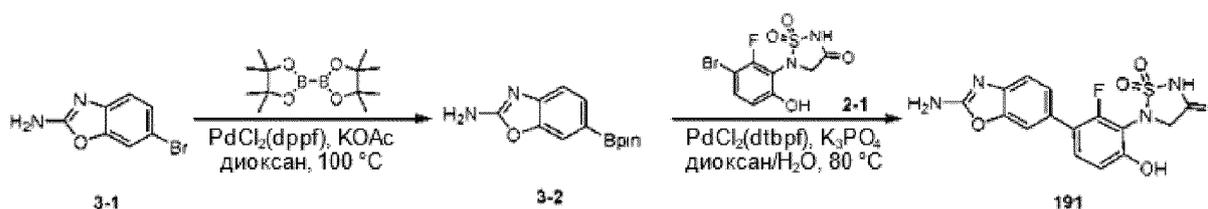
Пример 1b: Синтез 5-(3-(1-(4-хлорбензил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 189)



К охлажденной (-78°С) смеси соединения 1-7 (3,0 г, 8,85 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DCM (35 мл) по каплям добавляли  $\text{VBr}_3$  (35 мл). После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь осторожно гасили MeOH, а затем доводили до pH=8-9 с помощью  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (28%, водн.). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH/EtOAc (0-15%) с получением соединения 2-1 (2,0 г). ЖХ-МС  $m/z$ : 324,9 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 2-1 (80 мг, 0,246 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-хлорбензил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (118 мг, 0,369 ммоль, 1,5 экв.) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (157 мг, 0,738 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$  (24 мг, 0,0369 ммоль, 0,15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°С в атмосфере Ar в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью метанола/этилацетата (0-100%) с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ ( $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) с получением соединения 189 (22,9 мг). ЖХ-МС  $m/z$ : 435,0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,04 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,47 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,24 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 6,76 (дд,  $J=8,7, 1,4$  Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,30 (с, 2H).

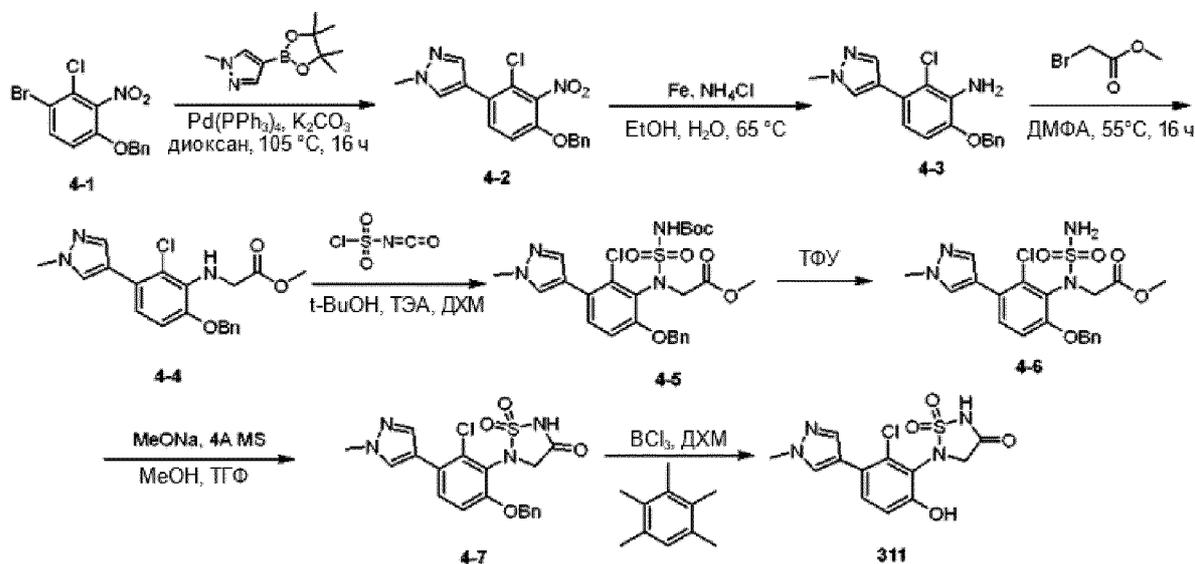
Пример 1с: Синтез 5-(3-(2-аминобензо[d]оксазол-6-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 191)



К смеси соединения 3-1 (300 мг, 1,48 ммоль, 1,0 экв.) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (715 мг, 2,82 ммоль, 2,0 экв.) в безводном диоксане (3 мл) добавляли KOAc (405 мг, 4,23 ммоль, 3,0 экв.) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (115 мг, 0,014 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в атмосфере Ar в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разводили H<sub>2</sub>O (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Органические слои объединяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью петролейного эфира/этилацетата (1/0-5/1) с получением соединения 3-2 (163 мг). ЖХ-МС *m/z*: 261,2 [M+H]<sup>+</sup>.

К смеси соединения 3-2 (53 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), соединения 2-1 (63 мг, 0,24 ммоль, 1,5 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (103 мг, 0,45 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане/H<sub>2</sub>O (2 мл/0,5 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (11 мг, 0,016 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в атмосфере Ar в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью MeOH/этилацетата (0-20%) с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением соединения 191 (8,9 мг). ЖХ-МС *m/z*: 377,0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,44 (с, 1H), 7,34-7,23 (м, 3H), 6,81 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H).

Пример 1d: Синтез 5-(2-хлор-6-гидрокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 311)



К смеси соединения 4-1 (400 мг, 1,17 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (293 мг, 1,41 ммоль, 1,2 экв.), H<sub>2</sub>O (0,5 мл), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (324 мг, 2,34 ммоль, 2,0 экв.) и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (136 мг, 0,12 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 105°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке (PE/EA=2:1) с получением соединения 4-2 (380 мг). ИЭР-МС *m/z*: 344,0

[M+H]<sup>+</sup>.

К смеси соединения 4-2 (380 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли NH<sub>4</sub>Cl (475 мг, 8,88 ммоль, 8,0 экв.), Fe (248 мг, 4,44 ммоль, 4,0 экв.) и H<sub>2</sub>O (2 мл). Смесь перемешивали при 65°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разводили H<sub>2</sub>O (15 мл) и экстрагировали с помощью EA (3 X 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали на колонке (PE/EA=2:1) с получением соединения 4-3 (175 мг). ИЭР-МС *m/z*: 314,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К смеси соединения 4-3 (110 мг, 0,351 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли метил-2-бромацетат (81 мг, 0,527 ммоль, 1,5 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (146 мг, 1,05 ммоль, 3,0 экв.) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили EA (20 мл) и промывали солевым раствором (3 X 20 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью PE/EA=(3:1) с получением соединения 4-4 (50 мг). ИЭР-МС *m/z*: 386,2 [M+H]<sup>+</sup>.

К смеси сульфоизоцианатидного хлорида (184 мг, 1,3 ммоль, 10 экв.) в DCM (5 мл) добавляли *t*-BuOH (96,2 мг, 1,3 ммоль, 10 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Затем соединение 4-4 (50 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (260,3 мг, 2,6 ммоль, 20 экв.) добавляли при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. всю ночь в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (30 мл). Органический слой отделяли, сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением соединения 4-5 (150 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z*: 565,2 [M+H]<sup>+</sup>.

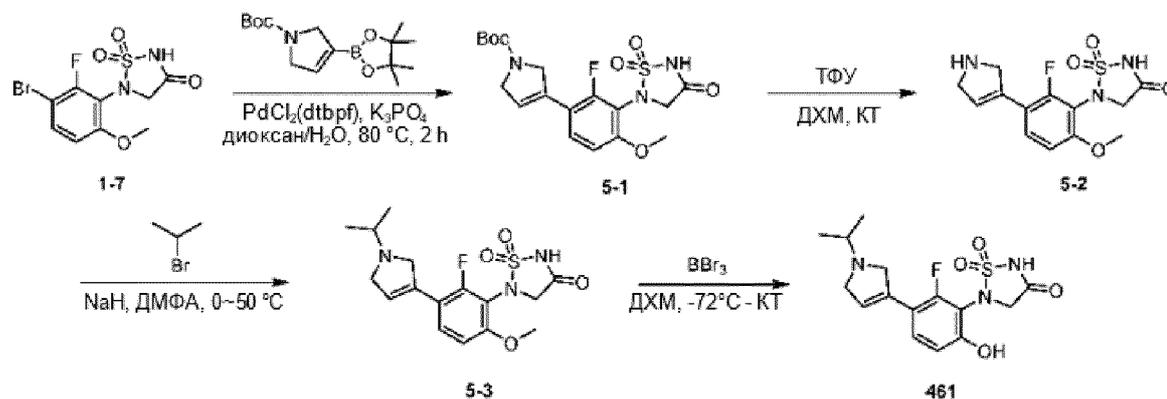
К смеси соединения 4-5 (150 мг, 0,266 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли TFA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь доводили до pH=8-9 с помощью водн. раствора NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью DCM (3 X 15 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением соединения 4-6 (100 мг, неочищенного), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z*: 465,2 [M+H]<sup>+</sup>.

К смеси соединения 4-6 (100 мг, 0,215 ммоль, 1,0 экв.) в THF (2 мл) и MeOH (0,5 мл) добавляли 4Å MS (100 мг) и MeONa (0,3 мл, 5,4 M) в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии (EA: MeOH=4:1) с получением соединения 4-7 (50 мг). ИЭР-МС *m/z*: 431,0 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 4-7 (50 мг, 0,116 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли 1,2,3,4,5-пентаметилбензол (51,47 мг, 0,347 ммоль, 3,0 экв.) и BCl<sub>3</sub> (0,5 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Смесь гасили

MeOH (5 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  и доводили до  $\text{pH}=8-9$  с помощью  $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ . Смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соединения 311 (15 мг). ИЭР-МС  $m/z$ :  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,90 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,34 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,90 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 3,93 (с, 3H).

Пример 1е: Синтез 5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопропил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 461)



К смеси соединения 1-7 (500 мг, 1,47 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксилата (522 мг, 1,77 ммоль, 1,2 экв.) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (782 мг, 3,68 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане (16 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (4 мл) добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$  (96 мг, 0,15 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $80^{\circ}\text{C}$  в атмосфере Ar в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью метанола/этилацетата (0-100%) с получением соединения 5-1 (450 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 426,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

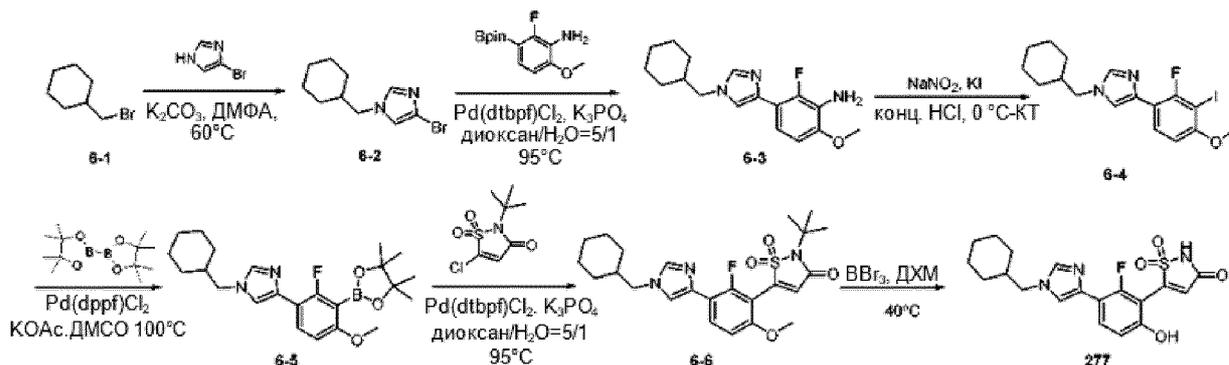
К смеси соединения 5-1 (835 мг, 1,95 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (9 мл) добавляли TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , а затем концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной колоночной хроматографии ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) с получением соединения 5-2 (534 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 326,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

К смеси соединения 5-2 (150 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DMF (2 мл) добавляли NaH (29 мг, 0,73 ммоль, 1,6 экв.) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при  $30^{\circ}\text{C}$  в течение 1 ч. Затем добавляли раствор 2-бромпропана в DMF (2 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$  и полученную смесь перемешивали при  $50^{\circ}\text{C}$  всю ночь. Реакцию гасили медленным добавлением MeOH, затем концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии на силикагеле (элюировали с помощью метанола в этилацетате от 0% до 100%) с получением соединения 5-3 (45 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 368,1  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

К смеси соединения 5-3 (45 г, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в безводном DCM (1 мл) при  $-72^{\circ}\text{C}$  добавляли  $\text{BBr}_3$  (1 мл) в атмосфере аргона. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь осторожно гасили MeOH при  $-72^{\circ}\text{C}$ , а затем

доводили до pH=8-9 с помощью  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (28%, водн.). Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали MeOH и DMF и фильтровали с удалением неорганической соли. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соединения 461 (2,84 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 354,1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,31 (т,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,28 (с, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,68-3,58 (м, 1H), 1,38 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

Пример 1f: Синтез 5-(3-(1-(циклогексилметил)-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)изотиазол-3(2H)-она 1,1-диоксида (соединение 277)



Смесь соединения 6-1 (11 г, 62,5 ммоль, 1,0 экв.), 4-бром-1H-имидазола (9 г, 62,5 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (26 г, 187,5 ммоль, 3 экв.) в DMF (100 мл) перемешивали при 60°C всю ночь. Эту смесь разводили водой (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (EtOAc/PE=1/3) с получением соединения 6-2 в виде бесцветного масла (7,5 г). ИЭР-МС  $m/z$ : 245,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 6-2 (5 г, 20,66 ммоль, 1,0 экв.), 2-фтор-6-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина (5,5 г, 20,66 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Pd}(\text{dtbbpf})\text{Cl}_2$  (1,35 г, 2,07 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (13,14 г, 61,98 ммоль, 3 экв.) в диоксане/ $\text{H}_2\text{O}$ =5/1 (72 мл) перемешивали в атмосфере  $\text{N}_2$  при 95°C всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали на колонке (EtOAc/PE=1/2) с получением соединения 6-3 (2,6 г). ИЭР-МС  $m/z$ : 304,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Раствор соединения 6-3 (2,6 г, 8,6 ммоль, 1,0 экв.) в конц. HCl (60 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин. KI (7,12 г, 43 ммоль, 5 экв.) и  $\text{NaNO}_2$  (1,78 г, 25,7 ммоль, 3 экв.) добавляли к вышеуказанному раствору и смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь разводили водой (100 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (EtOAc/PE=1/1) с получением соединения 6-4 (2,5 г). ИЭР-МС  $m/z$ : 415,0 [M+H]<sup>+</sup>.

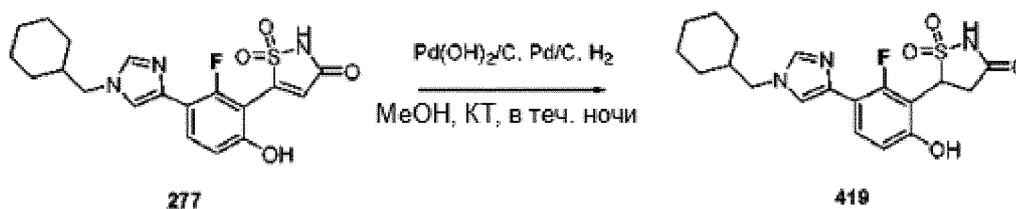
Раствор соединения 6-4 (2,5 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (3,1 г, 12,8 ммоль, 2,0 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (468 мг, 0,64 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (18,8 г, 19,2 ммоль, 3 экв.) в ДМСО (30 мл) перемешивали при 100°C в течение

3 ч. Смесь разводили водой (60 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (EtOAc/PE=1/1) с получением соединения 6-5 (1,65 г). ИЭР-МС *m/z*: 415,0 [M+H]<sup>+</sup>.

Смесь соединения 6-5 (1,65 г, 3,98 ммоль, 1,0 экв.), 2-(трет-бутил)-5-хлоризотиазол-3(2H)-она 1,1-диоксида (710 мг, 3,18 ммоль, 0,8 экв.), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (261 мг, 0,4 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,5 г, 11,94 ммоль, 3 экв.) в диоксане/H<sub>2</sub>O=5/1 (25 мл) перемешивали в атмосфере N<sub>2</sub> при 95°C всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали на колонке (EtOAc/PE=3/1) с получением соединения 6-6 (770 мг). ИЭР-МС *m/z*: 476,2 [M-H]<sup>-</sup>.

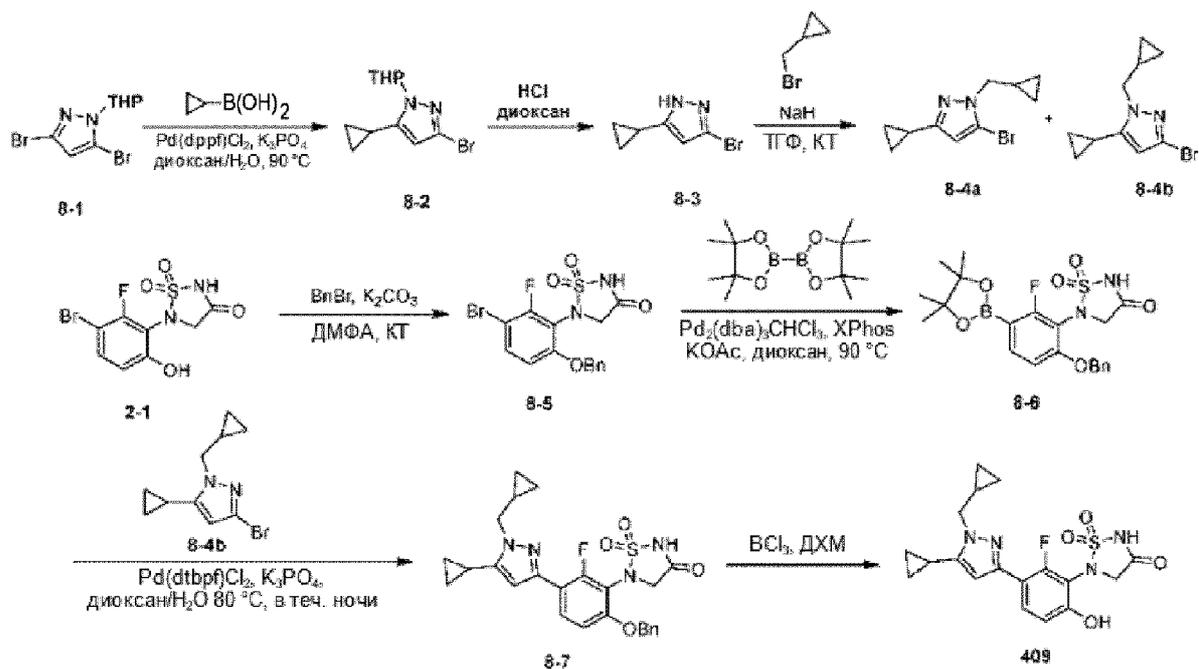
Раствор соединения 6-6 (770 мг, 1,62 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) перемешивали при -60°C и добавляли ВВг<sub>3</sub> (10 мл) к вышеуказанному раствору. Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь охлаждали до -60°C, гасили метанолом и доводили до pH=8 с помощью NH<sub>3</sub> в метаноле. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соединения 277 (40,1 мг). ИЭР-МС *m/z*: 404,1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,86 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,43 (д, *J*=3,2 Гц, 1H), 6,82 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,76 (с, 1H), 3,90 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,80-1,72 (м, 3H), 1,70-1,60 (м, 3H), 1,32-1,20 (м, 3H), 1,07-0,97 (м, 2H).

Пример 1g: Синтез 5-(3-(1-(циклогексилметил)-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)изотиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 419)



Раствор соединения 277 (800 мг), Pd/C (100 мг) и Pd (OH)<sub>2</sub>/C (100 мг) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> при к. т. всю ночь. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соединения 419 (27,97 мг). ИЭР-МС *m/z*: 406,3 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,35 (с, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 6,78 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 5,38-5,31 (м, 1H), 3,98 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,80-1,61 (м, 6H), 1,38-1,16 (м, 4H), 1,07-0,97 (м, 2H).

Пример 1h: Синтез 5-(3-(5-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 409)



Смесь соединения 8-1 (2,00 г, 6,47 ммоль, 1,0 экв.), циклопропилбороновой кислоты (631 мг, 7,34 ммоль, 1,1 экв.),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (250 мг, 0,34 ммоль, 0,05 экв.) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (4,12 г, 19,42 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане/ $\text{H}_2\text{O}$  (7,5 мл/1,5 мл) перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  всю ночь. Смесь промывали водой (20 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (20 мл X 3). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке ( $\text{EtOAc}/\text{PE}=0-10\%$ ) с получением соединения 8-2 (900 мг).

К смеси соединения 8-2 (900 мг, 3,33 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5,0 мл) добавляли  $\text{HCl}$ /диоксан (5,0 мл, 4 М) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь промывали водой (20 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (20 мл X 3). Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения 8-3 (230 мг, неочищенного). ИЭР-МС  $m/z$ : 187,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

К смеси соединения 8-3 (230 мг, 1,24 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{NaH}$  (60 мг, 1,96 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 30 мин добавляли (бромметил)циклопропан (335 мг, 2,48 ммоль, 2,0 экв.) при  $0^\circ\text{C}$  и смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Эту смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (15 мл x 3), а органический слой объединяли. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием ( $\text{PE}/\text{EA}=5/1$ ) с получением соединения 8-4a в виде бесцветного масла (90 мг) и соединения 8-4b (70 мг). Для 8-4a:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,91 (с, 1H), 3,95 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 1,89 (тд,  $J=8,6$ , 4,6 Гц, 1H), 1,34-1,25 (м, 1H), 0,94-0,85 (м, 2H), 0,72-0,63 (м, 2H), 0,54 (к,  $J=5,4$  Гц, 2H), 0,40 (к,  $J=5,2$  Гц, 2H). Для 8-4b:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,82 (с, 1H), 4,01 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 1,78-1,67 (м, 1H), 1,35-1,24

(м, 1H), 1,01-0,94 (м, 2H), 0,70-0,64 (м, 2H), 0,61-0,54 (м, 2H), 0,38 (к,  $J=4,8$  Гц, 2H).

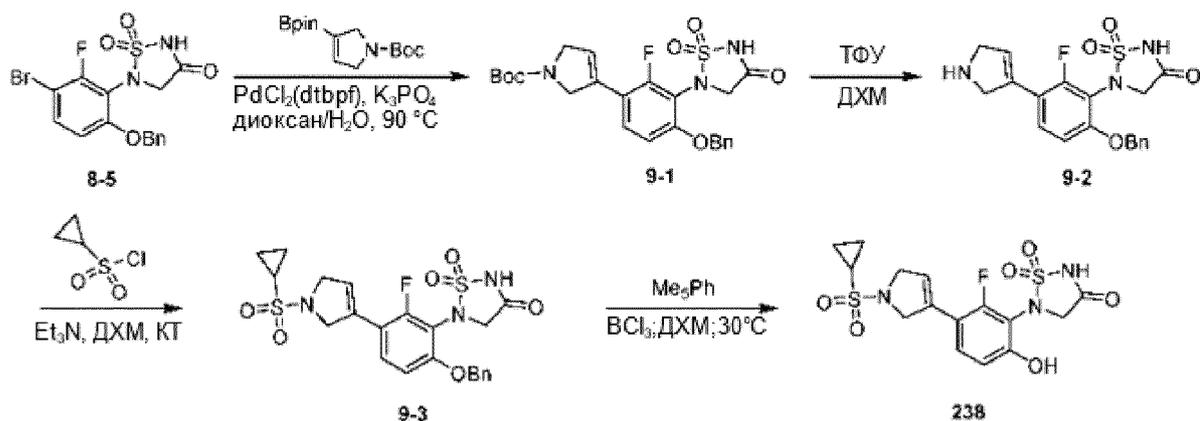
К смеси соединения 2-1 (20,7 г, 63,69 ммоль, 1,0 экв.),  $K_2CO_3$  (13,2 г, 95,54 ммоль, 1,5 экв.) и безводного DMF (200 мл) добавляли  $VnBr$  (10,89 г, 63,69 ммоль, 1,0 экв.) в атмосфере Ar. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере Ar в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH/EtOAc (0-15%) с получением соединения 8-5 (11,3 г). ИЭР-МС  $m/z$ : 412,9 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 8-5 (11,3 г, 27,23 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (17,28 г, 68,07 ммоль, 2,5 экв.), Xphos (5,19 г, 10,89 ммоль, 0,4 экв.) и KOAc (8,02 г, 81,69 ммоль, 3,0 экв.) в безводном диоксане (200 мл) добавляли  $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$  (5,64 г, 5,45 ммоль, 0,2 экв.) в атмосфере Ar. После добавления смесь перемешивали при 90°C в атмосфере Ar в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с MeOH/EtOAc (0-15%) с получением соединения 8-6 (9,5 г). ИЭР-МС  $m/z$ : 461,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Смесь соединения 8-4b (70 мг, 0,29 ммоль, 1,5 экв.), соединения 8-6 (80 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.),  $Pd(dtbpf)Cl_2$  (13 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.) и  $K_3PO_4$  (110 мг, 0,51 ммоль, 3 экв.) в диоксане/ $H_2O=5/1$  (2,5 мл) защищали азотом и перемешивали при 90°C всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке (DCM/MeOH=3/1) с получением соединения 8-7 (70 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 495,2 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 8-7 (70 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) и  $Me_3Ph$  (63 мг, 0,43 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли  $BCl_3$  (2 мл) при -78°C. После добавления смесь перемешивали при 30°C в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь концентрировали и гасили  $NH_3 \cdot MeOH$  по каплям при -78°C до pH~8. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (CAN/ $H_2O/NH_3 \cdot H_2O$ ) с получением соединения 409 (9,2 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 405,0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,67 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,20 (д,  $J=3,4$  Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 4,14 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 1,98-1,82 (м, 1H), 1,44-1,28 (м, 1H), 1,12-0,98 (м, 2H), 0,84-0,70 (м, 2H), 0,64-0,56 (м, 2H), 0,52-0,40 (м, 2H).

Пример 1i: Синтез 5-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 238)



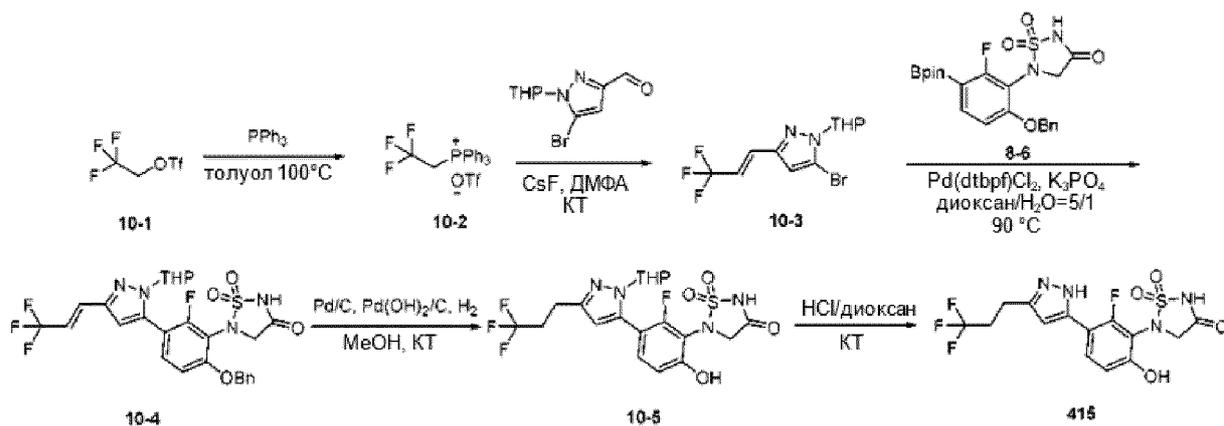
К смеси соединения 8-5 (700 мг, 1,69 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксилата (550 мг, 1,86 ммоль, 1,1 экв.) и  $K_3PO_4$  (1,08 мг, 5,08 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (4 мл) и  $H_2O$  (1,0 мл) добавляли  $PdCl_2(dtbpf)$  (110 мг, 0,17 ммоль, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ C$  в атмосфере  $N_2$  в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью  $MeOH/DCM$  (0-30%) с получением соединения 9-1 (780 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 502,2 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 9-1 (780 мг, 1,55 ммоль, 1,0 экв.) в  $DCM$  (3 мл) добавляли TFA (885 мг, 7,76 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с пониженным давлением с получением соединения 9-2 (860 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 402,2 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 9-2 (260 мг, 0,65 ммоль, 1,0 экв.) в  $DCM$  (2 мл) добавляли  $Et_3N$  (130 мг, 1,29 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при  $0^\circ C$  в течение 10 мин, затем добавляли циклопропансульфонилхлорид (110 мг, 0,78 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при к. т. в атмосфере  $N_2$  в течение 16 ч. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью  $MeOH/DCM$  (0-30%) с получением соединения 9-3 (300 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 506,1 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 9-3 (60 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) и  $Me_5Ph$  (53 мг, 0,358 ммоль, 3,0 экв.) в  $DCM$  (2 мл) добавляли  $BCl_3$  (2 мл) при  $-78^\circ C$ . После добавления смесь перемешивали при  $30^\circ C$  в течение 2 ч в атмосфере  $N_2$ . Смесь концентрировали и гасили  $NH_3 \cdot MeOH$  по каплям при  $-78^\circ C$  до  $pH \sim 8$ . Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ ( $CAN/H_2O/NH_3 \cdot H_2O$ ) с получением соединения 238 (7,8 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 416,1 [M-H]<sup>-</sup>;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  7,19 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,70 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,20 (с, 1H), 4,48 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 2,84-2,72 (м, 1H), 1,02-0,95 (м, 4H).

Пример 1j: Синтез 5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пирозол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 415)



Смесь соединения 10-1 (1,0 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{PPh}_3$  (1,7 г, 1,7 ммоль, 1,5 экв.) в толуоле (10 мл) перемешивали при  $100^\circ\text{C}$  всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме с получением соединения 10-2 (3 г), которое использовали далее без очистки.

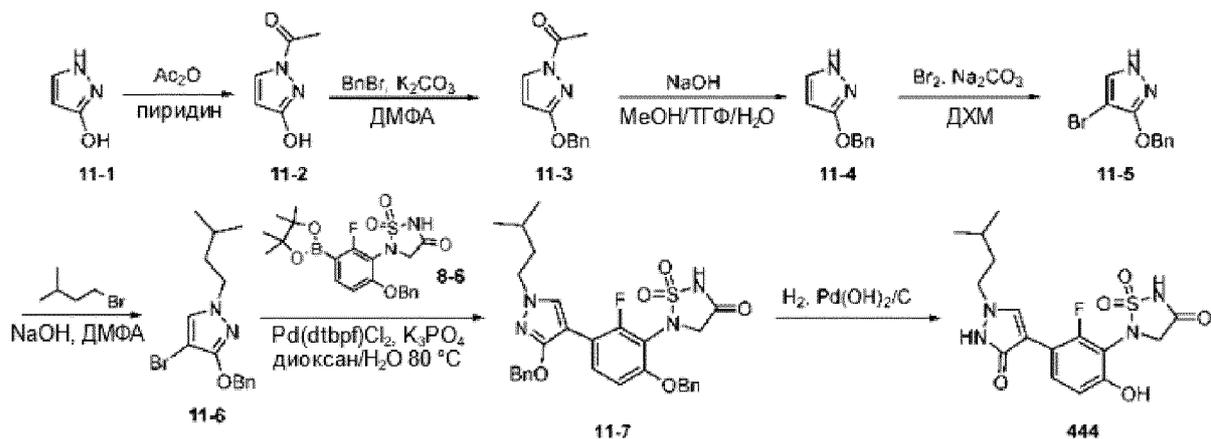
Смесь соединения 10-2 (2 г, неочищенного), 5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида (500 мг, 1,94 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{CsF}$  (1,48 г, 9,70 ммоль, 5 экв.) в DMF (15 мл) перемешивали в атмосфере  $\text{N}_2$  при к. т. в течение 1,5 ч. Смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  (30 мл x 3), а органические фазы объединяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке ( $\text{EtOAc}/\text{PE}=1/10$ ) с получением соединения 10-3 (130 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 (ддд,  $J=16,0, 4,0, 2,0$  Гц, 1H), 6,54 (с, 1H), 6,17-6,08 (м, 1H), 5,40 (дд,  $J=9,2, 2,8$  Гц, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 4,05-3,96 (м, 1H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,19-2,06 (м, 1H), 2,06-1,97 (м, 1H), 1,76-1,58 (м, 3H).

Смесь соединения 10-3 (112 мг, 0,34 ммоль, 2,0 экв.), соединения 8-6 (80 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$  (13 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (108 мг, 0,51 ммоль, 3 экв.) в диоксане/ $\text{H}_2\text{O}=5/1$  (3 мл) перемешивали в атмосфере азота при  $90^\circ\text{C}$  всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали на колонке ( $\text{DCM}/\text{MeOH}=3/1$ ) с получением соединения 10-4 (100 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 579,2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Смесь соединения 10-4 (100 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.),  $\text{Pd}/\text{C}$  (10 мг) и  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (10 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали при к. т. в атмосфере  $\text{H}_2$  (30 фунт/кв. дюйм) в течение 3 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 10-5 (50 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 491,2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

Смесь соединения 10-5 (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и 4 М  $\text{HCl}$  в диоксане (3 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соединения 415 (12,6 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 407,2  $[\text{M}-\text{H}]^-$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  7,58 (с, 1H), 6,83 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 6,51 (с, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,03-2,86 (м, 2H), 2,66-2,51 (м, 2H).

Пример 1к: Синтез 5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 444)



Смесь 1H-пиразол-5-ола (11-1) (5,00 г, 59,11 ммоль) и пиридина (25 мл, 309,1 ммоль) перемешивали при 95°C, затем по каплям добавляли раствор уксусного ангидрида (5,6 мл, 59,35 ммоль) в пиридине (10 мл, 123,6 ммоль) в течение периода 3 минут. Смесь затем перемешивали при 95°C в течение дополнительных 3 ч. Растворители удаляли при сниженном давлении. Твердый остаток растирали с 40 мл диэтилового эфира, фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили с получением соединения 11-2 (7,1 г). ИЭР-МС  $m/z$ : 127,2 [M+H]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 10,95 (с, 1H), 8,13 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 6,01 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 2,49 (с, 3H).

К смеси соединения 11-2 (7,1 г, 56,29 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12 г, 84,44 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (70 мл) добавляли VnBr (14,85 г, 84,44 ммоль, 1,5 экв.) при к. т. После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь разводили EA (100 мл) и промывали H<sub>2</sub>O (100 мл×3), затем промывали солевым раствором (100 мл×3). Органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью PE/EA (0~20%) с получением соединения 11-3 (7,5 г). ИЭР-МС  $m/z$ : 217,1 [M+H]<sup>+</sup>.

К смеси соединения 11-3 (7,5 г, 34,68 ммоль, 1,0 экв.) в THF (45 мл) и MeOH (30 мл) добавляли 10% раствор NaOH (15 мл). После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили EtOH (20 мл) и H<sub>2</sub>O (50 мл), затем экстрагировали с помощью EA (50 мл×3). Объединенный органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением соединения 11-4 (5,6 г). ИЭР-МС  $m/z$ : 175,2 [M+H]<sup>+</sup>.

К смеси соединения 11-4 (1,05 г, 6,14 ммоль, 1,0 экв.) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (640 мг, 6,14 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли Br<sub>2</sub> (0,31 мл, 6,14 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. После добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь гасили водн. Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 мл), разводили H<sub>2</sub>O (20 мл), а затем экстрагировали с помощью DCM (30 мл×3). Объединенный органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью PE/EA (0~20%) с получением соединения 11-5

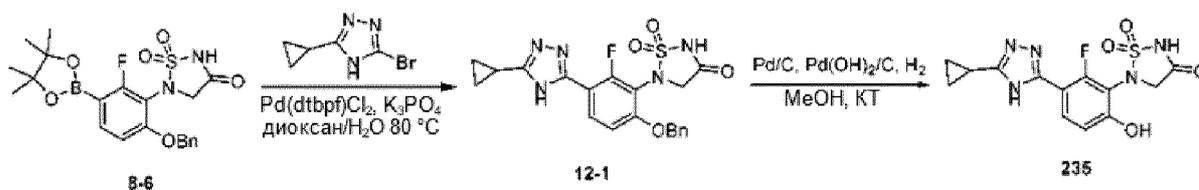
(1 г). ИЭР-МС  $m/z$ : 255,0  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 11-5 (500 мг, 1,98 ммоль, 1,0 экв.), 1-бром-3-метилбутана (597 мг, 3,95 ммоль, 2,0 экв.) и NaOH (158 мг, 3,95 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (7 мл) перемешивали при к. т. в течение 16 ч в атмосфере Ar. Реакционную смесь разводили EA (30 мл) и промывали соевым раствором (10 мл×3). Органический слой сушили с помощью Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью PE/EA (0~20%) с получением соединения 11-6 (580 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 325,0  $[M+H]^+$ .

Смесь соединения 11-6 (126 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.), соединения 8-6 (120 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.), PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (26 мг, 0,039 ммоль, 0,15 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (165 мг, 0,78 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере Ar в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью EA/MeOH (0~100%) с получением соединения 11-7 (120 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 577,2  $[M-H]^-$ .

К смеси соединения 11-7 (120 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH добавляли Pd(OH)<sub>2</sub> (6 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.). После добавления смесь перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (30 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (CAN/H<sub>2</sub>O/NH<sub>3</sub>.H<sub>2</sub>O) с получением соединения 444 (26,0 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 397,0  $[M-H]^-$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,76 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 7,64 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,73 (дд,  $J=8,8, 1,5$  Гц, 1H), 4,34 (с, 2H), 3,99-3,94 (м, 2H), 1,73-1,67 (м, 2H), 1,60-1,51 (м, 1H), 0,96-0,93 (м, 6H).

Пример 11: Синтез 5-(3-(5-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 235)

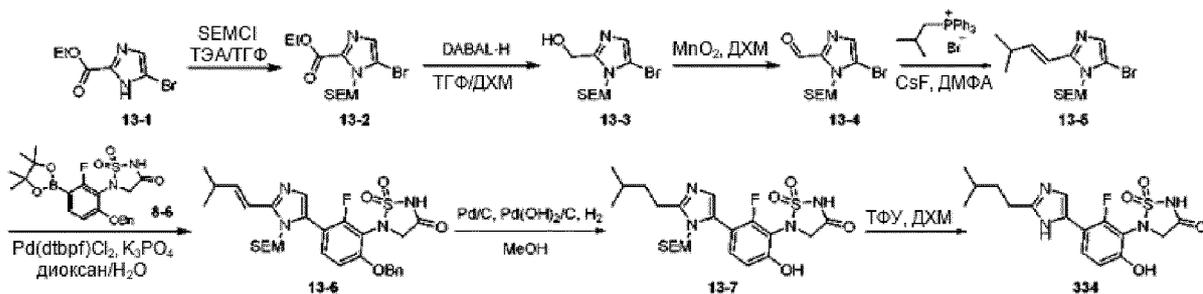


Смесь соединения 8-6 (100 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.), 3-бром-5-циклопропил-4H-1,2,4-триазола (123 мг, 0,26 ммоль, 0,5 экв.), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (35 мг, 0,053 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (337 мг, 1,59 ммоль, 3 экв.) в диоксане/H<sub>2</sub>O=5/1 (3 мл) перемешивали в атмосфере азота при 80°C всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали на колонке (DCM/MeOH=3/1) с получением соединения 12-1 (70 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 442,1  $[M-H]^-$ .

Раствор соединения 12-1 (60 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.), Pd/C (15 мг) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (15 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (30 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 3 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соединения 235 (2,30 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 352,1  $[M-H]^-$ ; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,75 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,85 (дд,  $J=8,8, 1,2$  Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 2,11-2,03 (м, 1H), 1,07-0,99 (м, 4H).

Пример 1m: Синтез 5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-изопентил-1H-имидазол-5-

ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 334)



Смесь соединения 13-1 (700 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.), SEMCl (1,07 г, 6,4 ммоль, 2 экв.) и TEA (970 мг, 9,6 ммоль, 3 экв.) в THF (10 мл) перемешивали при к. т. всю ночь. Смесь разводили водой (40 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3), а органические фазы объединяли. Органическую фазу промывали солевым раствором (60 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением соединения 13-2 (1,3 г), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К смеси соединения 13-2 (300 м) в DCM (10 мл) добавляли 1 М DABAL-H в THF (1 мл, 1 ммоль, 1 экв.) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь гасили ледяной водой (10 мл) и фильтровали. Фильтрат экстрагировали с помощью DCM (3 X 10 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением соединения 13-3 (250 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К смеси соединения 13-3 (250 мг) в DCM (10 мл) добавляли MnO<sub>2</sub> (710 мг, 8,2 ммоль, 10 экв.) при к. т. Смесь перемешивали при 40°C всю ночь. Эту смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 13-4 (113 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 9,74 (д, *J*=18,4 Гц, 1H), 7,43-7,26 (м, 1H), 5,81 (д, *J*=30,4 Гц, 2H), 3,62 (д, *J*=8,4 Гц, 2H), 1,12 (д, *J*=1,6 Гц, 2H), 0,02 (д, *J*=1,2 Гц, 9H).

Смесь соединения 13-4 (110 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.), изобутилтрифенилфосфония бромида (287 мг, 0,72 ммоль, 2 экв.) и CsF (164 мг, 1,08 ммоль, 3 экв.) в DMF (3 мл) перемешивали в атмосфере азота при к. т. в течение 2 ч. Смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением соединения 13-5 (85 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

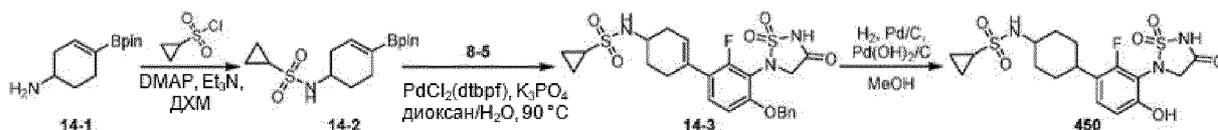
Смесь соединения 13-5 (85 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), соединения 8-6 (116 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (16 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (159 мг, 0,75 ммоль, 3 экв.) в диоксане/Н<sub>2</sub>О=5/1 (3 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C всю ночь. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали на колонке (DCM/MeOH=3/1) с получением соединения 13-6 (80 мг). ИЭР-МС *m/z*: 599,4 [M-H]<sup>-</sup>.

Раствор соединения 13-6 (80 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), Pd/C (15 мг) и Pd(OH)<sub>2</sub>/C (15 мг) в MeOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H<sub>2</sub> (30 фунт/кв. дюйм) при к. т. в течение 3

ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением соединения 13-7 (50 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 511,3 [M-H]<sup>-</sup>.

К смеси соединения 13-7 (50 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ с получением соединения 334 (6,2 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 381,0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 7,55 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 6,86 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 2,98-2,91 (м, 2H), 1,74-1,60 (м, 3H), 0,99 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

Пример 1n: Синтез N-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)циклогексил)циклопропансульфонамида (соединение 450)

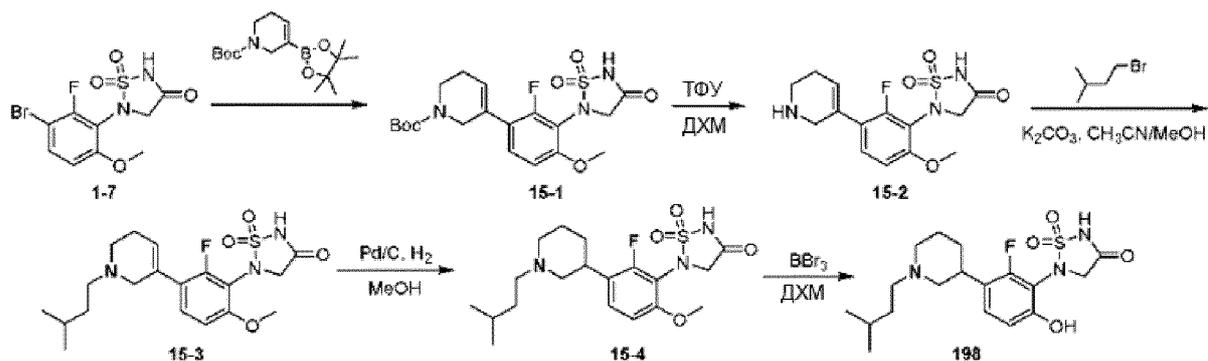


К охлажденной (0°C) смеси соединения **14-1** (200 мг, 0,90 ммоль, 1,0 экв.), DMAP (11 мг, 0,090 ммоль, 0,1 экв.) и Et<sub>3</sub>N (0,4 мл, 0,27 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли раствор циклопропансульфонилхлорида (152 мг, 1,10 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (1 мл). После добавления реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь обрабатывали водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (10 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью MeOH в DCM (0-5%) с получением соединения **14-2** (158 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 328,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К смеси соединения **14-2** (158 мг, 0,39 ммоль, 2,0 экв.), соединения **8-5** (80 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (121 мг, 0,57 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (4 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (12 мг, 0,019 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере Ar в течение 16 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью MeOH в EtOAc (0-30%) с получением соединения **14-3** (109 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 534,2 [M-H]<sup>-</sup>.

К раствору соединения **14-3** (89 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли Pd/C (15 мг, 10% вес) и Pd(OH)<sub>2</sub> (15 мг, 20% вес) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H<sub>2</sub> всю ночь. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (CH<sub>3</sub>CN+0,1% NH<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O) с получением соединения **450** (19,62 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 446,2 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-d<sub>4</sub>): δ 7,19 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,74-6,64 (м, 1H), 4,26 (с, 2H), 2,81 (дд,  $J=31,4, 10,0$  Гц, 1H), 2,55 (тд,  $J=7,4, 3,9$  Гц, 1H), 2,27-1,32 (м, 9H), 1,10-0,95 (м, 4H).

Пример 1o: Синтез 5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентилпиперидин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 198)



Реакционную смесь соединения **1-7** (150 мг, 0,443 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (274 мг, 0,887 ммоль, 2,0 экв.), Pd(dtbpf)Cl<sub>2</sub> (29 мг, 0,0443 ммоль, 0,1 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (282 мг, 1,329 ммоль, 0,1 экв.) в диоксане (5 мл) и H<sub>2</sub>O (1 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N<sub>2</sub> в течение 16 часов. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении, затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью MeOH/EA (0/1-1/3) с получением соединения **15-1** (160 мг). ИЭР-МС *m/z*: 440,2 [M-H]<sup>-</sup>.

Раствор соединения **15-1** (160 мг, 0,363 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1,5 мл) и TFA (0,5 мл) перемешивали при к. т. в течение 1 часа, затем концентрировали в вакууме. Остаток доводили до pH 8~9 с помощью аммиака и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью MeOH/этилацетата (0/1-1/3) с получением соединения **15-2** (130 мг). ИЭР-МС *m/z*: 340,2 [M-H]<sup>-</sup>.

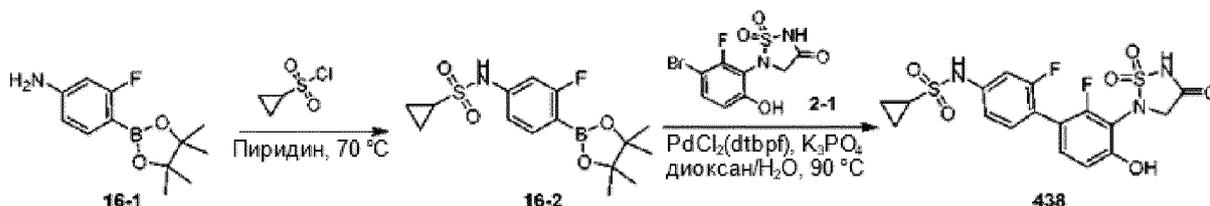
К раствору соединения **15-2** (130 мг, 0,381 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH/MeCN (2 мл/2 мл) добавляли 1-бром-3-метилбутан (229 мг, 1,525 ммоль, 4,0 экв.) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (315 мг, 2,286 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч в атмосфере N<sub>2</sub>, затем концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью MeOH/этилацетата (0/1-1/3) с получением соединения **15-3** (140 мг). ИЭР-МС *m/z*: 410,2 [M-H]<sup>-</sup>.

К раствору соединения **15-3** (140 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (30 мг, 10% вес, влажный). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч в атмосфере H<sub>2</sub> (30 фунт/кв. дюйм), затем фильтровали, а осадок на фильтре промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением неочищенного соединения **15-4** (130 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ИЭР-МС *m/z*: 412,3 [M-H]<sup>-</sup>.

К раствору соединения **15-4** (130 мг, 0,315 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (1 мл) добавляли BBr<sub>3</sub> (1 мл) при -78°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N<sub>2</sub>, затем гасили MeOH и доводили до pH=8-9 с помощью водн. NH<sub>4</sub>OH при -78°C. Смесь концентрировали при сниженном давлении, а остаток растворяли в DMF (3 мл) и фильтровали. Фильтрат очищали с помощью разделения преп.-ВЭЖХ с получением соединения **198** (21,92 мг). ИЭР-МС *m/z*: 398,3 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР

(400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9,46 (с, 1H), 9,18 (ушир. с, 1H), 7,09 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 6,70 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 3,60-3,35 (м, 2H), 3,18-2,85 (м, 5H), 1,98-1,51 (м, 7H), 0,90 (д, *J*=6,0 Гц, 6H).

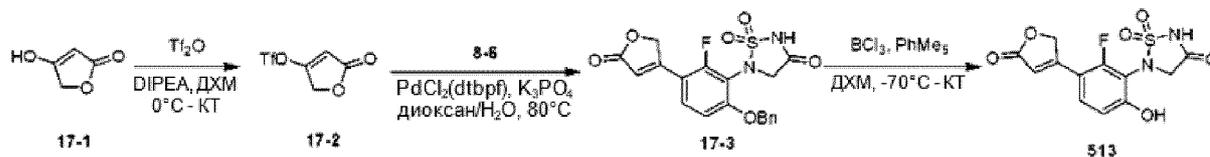
Пример 1р: Синтез N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2,2'-дифтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропансульфонамида (соединение 438)



Смесь соединения **16-1** (250 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.) и циклопропансульфонилхлорида (294 мг, 2,10 ммоль, 2,0 экв.) в пиридине (10 мл) перемешивали при 70°C в атмосфере Ar всю ночь. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc в петролейном эфире (0-30%) с получением требуемого продукта **16-2** (200 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 10,25 (с, 1H), 7,58 (т, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,06 (дд, *J*=8,4, 1,6 Гц, 1H), 6,96 (дд, *J*=11,2, 1,6 Гц, 1H), 2,75 (тт, *J*=7,2, 5,2 Гц, 1H), 1,28 (с, 12H), 1,01-0,95 (м, 4H).

К смеси соединения **16-2** (85 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), соединения **2-1** (80 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) и K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (159 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане/H<sub>2</sub>O (5 мл/1 мл) добавляли PdCl<sub>2</sub>(dtbpf) (16 мг, 0,025 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере Ar всю ночь, затем концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O+0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) с получением соединения **438** (39,13 мг). ИЭР-МС *m/z*: 458,1 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>) δ 7,33 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,21 (т, *J*=8,4 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 6,81 (д, *J*=8,8 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 2,70-2,56 (м, 1H), 1,15-0,95 (м, 4H).

Пример 1q: Синтез 5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 513)



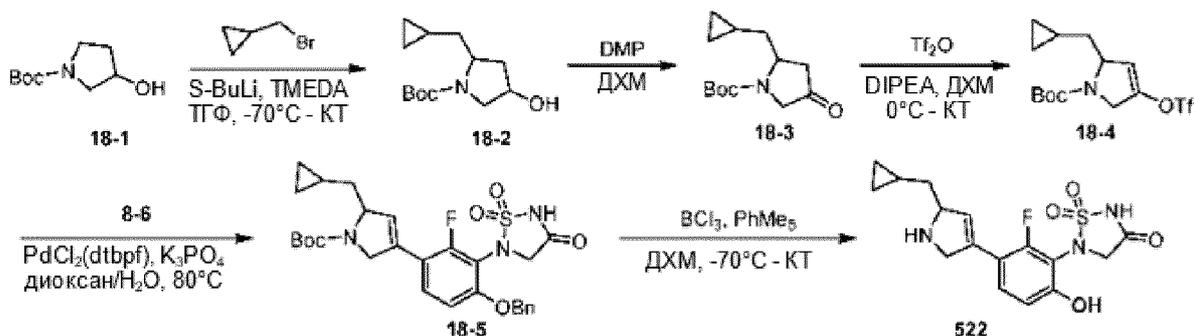
К охлажденному (0°C) раствору соединения **17-1** (350 мг, 3,5 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (542 мг, 4,2 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (5 мл) добавляли раствор Tf<sub>2</sub>O (1,18 г, 4,2 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (1 мл) в атмосфере Ar. После добавления смесь перемешивали при к. т. в атмосфере Ar в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью EtOAc в петролейном эфире (0-10%) с получением соединения **17-2** (400 мг). ИЭР-МС *m/z*: 233,0 [M+H]<sup>+</sup>.

К смеси соединения **17-2** (400 мг, 1,7 ммоль, 1,5 экв.), соединения **8-6** (554 мг, 1,2

ммоль, 1,0 экв.) и  $K_3PO_4$  (636 мг, 3,0 ммоль, 2,5 экв.) в диоксане (20 мл) и  $H_2O$  (5 мл) добавляли  $PdCl_2(dtbpf)$  (118 мг, 0,18 ммоль, 0,15 экв.). Смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в атмосфере  $Ag$  в течение 3 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании с помощью  $MeOH$  в  $EtOAc$  (0-30%) с получением соединения **17-3** (540 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 417,0  $[M-H]^-$ .

К охлажденному ( $-70^\circ C$ ) раствору соединения **17-3** (45 мг, 0,108 ммоль, 1,0 экв.) в  $DCM$  (1,5 мл) добавляли  $PhMe_5$  (47 мг, 0,323 ммоль, 3,0 экв.), затем по каплям добавляли  $BCl_3$  (1 мл, 1 М в  $DCM$ ) в атмосфере  $Ag$ . После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакцию гасили  $MeOH$  (10 мл) при  $-70^\circ C$  и доводили до  $pH=8-9$  с помощью  $NH_3 \cdot H_2O$ , затем концентрировали при сниженном давлении досуха. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ ( $CH_3CN/H_2O+0,1\% NH_4HCO_3$ ) с получением соединения **513** (2,97 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 327,2  $[M-H]^-$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ ):  $\delta$  7,53 (т,  $J=8,4$  Гц, 1H), 6,84 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,29 (с, 2H).

Пример 1г: Синтез 5-(3-(5-(циклопропилметил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксибензил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 522)



К охлажденному ( $-70^\circ C$ ) раствору соединения **18-1** (1,00 г, 5,35 ммоль, 1,0 экв.) и TMEDA (1,24 г, 10,7 ммоль, 2,0 экв.) в THF (15 мл) по каплям добавляли втор- $BuLi$  (16,5 мл, 21,4 ммоль, 1,3 М в гексане) в атмосфере  $Ag$ . Реакционную смесь перемешивали при приблизительно  $-65^\circ C$  в течение 3 ч, затем по каплям добавляли раствор (бромметил)циклопропана (2,14 г, 11,76 ммоль, 2,2 экв.) в THF (5 мл). После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры (к. т.) естественным образом и перемешивали при этой температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили водн.  $NH_4Cl$  (нас. 120 мл) и экстрагировали с помощью  $EtOAc$  (80 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании с помощью  $EtOAc$  в петролейном эфире (0-30%) с получением соединения **18-2** (550 мг).

К смеси соединения **18-2** (150 мг, 0,622 ммоль, 1,0 экв.) в  $DCM$  (5 мл) частями добавляли реагент Десса-Мартина (DMP) (792 мг, 1,87 ммоль, 3,0 экв.) при  $0^\circ C$ . Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч, затем обрабатывали водн.  $NaHCO_3$  (нас. 50 мл) и экстрагировали с помощью  $DCM$  (25 мл x 3). Объединенные органические

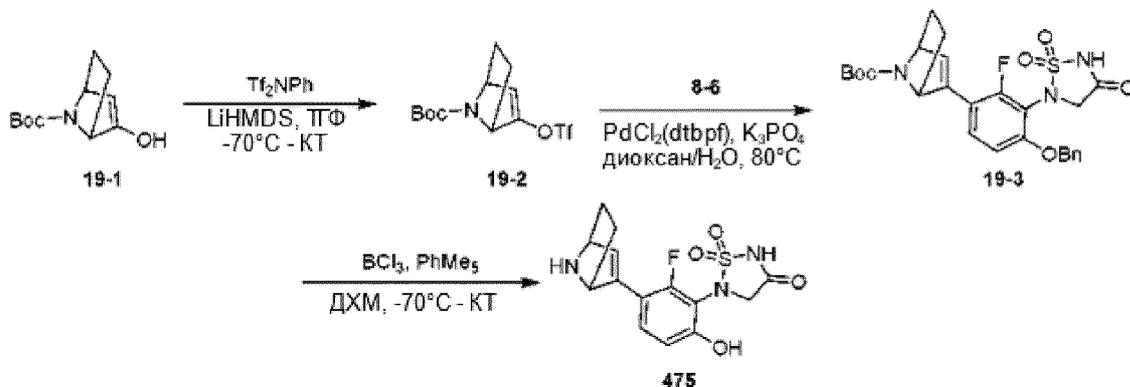
слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании с помощью EtOAc в петролейном эфире (0-20%) с получением соединения **18-3** (125 мг).

К охлажденному ( $0^\circ\text{C}$ ) раствору соединения **18-3** (125 мг, 0,523 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (675 мг, 5,23 ммоль, 10,0 экв.) в DCM (5 мл) по каплям добавляли  $\text{Tf}_2\text{O}$  (737 мг, 2,62 ммоль, 5,0 экв.) в атмосфере Ar. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч, затем обрабатывали водой (40 мл) и экстрагировали с помощью DCM (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании с помощью EtOAc в петролейном эфире (0-20%) с получением соединения **18-4** (60 мг).

К смеси соединения **18-4** (125 мг, 0,337 ммоль, 1,0 экв.), соединения **8-6** (171 мг, 0,370 ммоль, 1,1 экв.) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (214 мг, 1,01 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (2 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,5 мл) добавляли  $\text{PdCl}_2(\text{dtbpf})$  (22 мг, 0,034 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в атмосфере Ar в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании с помощью MeOH в EtOAc (0-20%) с получением соединения **18-5** (60 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 556,2 [M-H].

К охлажденной ( $-70^\circ\text{C}$ ) смеси соединения **18-5** (90 мг, 0,161 ммоль, 1,0 экв.) и  $\text{PhMe}_5$  (72 мг, 0,484 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (1 мл) по каплям добавляли  $\text{BCl}_3$  (1 мл, 1 М в DCM) в атмосфере Ar. После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили MeOH (10 мл) при  $-70^\circ\text{C}$  и доводили до pH=8-9 с помощью  $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O} + 0,1\% \text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) с получением соединения **522** (1,28 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 366,0 [H-M];  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7,26 (с, 1H), 6,73 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 6,27 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,97 (с, 2H), 1,87-1,49 (м, 2H), 0,84 (с, 1H), 0,49 (д,  $J=7,7$  Гц, 2H), 0,18 (с, 2H).

Пример 1s: Синтез 5-(3-(7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксида (соединение 475)



К охлажденному ( $-70^\circ\text{C}$ ) раствору соединения **19-1** (300 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1 М в THF, 2,8 мл, 2,8 ммоль, 2 экв.) в атмосфере Ar. Реакционную смесь перемешивали при приблизительно  $-65^\circ\text{C}$  в течение 1 ч,

затем по каплям добавляли раствор  $Tf_2NPh$  (762 мг, 2,1 ммоль, 1,5 экв.) в THF (5 мл). После добавления реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч, затем гасили нас.  $NH_4Cl$  (нас. 40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании с помощью EtOAc в петролейном эфире (0-30%) с получением соединения **19-2** (710 мг, неочищенного) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

К смеси соединения **19-2** (97 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), соединения **8-6** (130 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) и  $K_3PO_4$  (178 мг, 0,84 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (5 мл) и  $H_2O$  (1 мл) добавляли  $PdCl_2(dtbpf)$  (18 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при  $80^\circ C$  в атмосфере Ar в течение 16 ч, затем концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии при элюировании с помощью MeOH в EtOAc (0-30%) с получением требуемого соединения продукта **19-3** (130 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 528,3 [M-H]<sup>-</sup>.

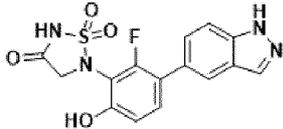
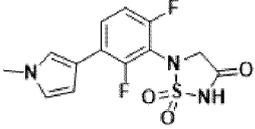
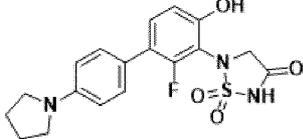
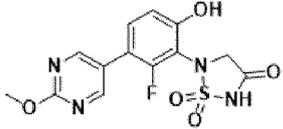
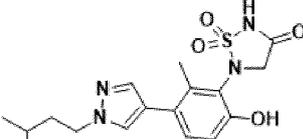
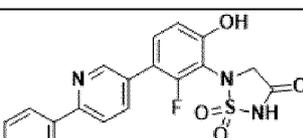
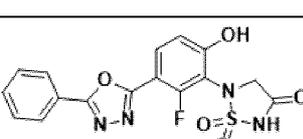
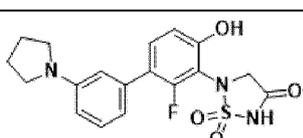
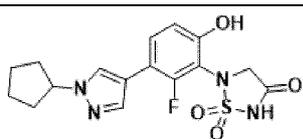
К охлажденной ( $-70^\circ C$ ) смеси соединения **19-3** (130 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) и  $PhMe_5$  (109 мг, 0,74 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (2 мл) по каплям добавляли  $BCl_3$  (2 мл, 1 М в DCM) в атмосфере Ar. После добавления смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили MeOH (12 мл) при  $-70^\circ C$  и доводили до pH=8-9 с помощью  $NH_3 \cdot H_2O$ , затем концентрировали досуха. Остаток очищали с помощью преп.-ВЭЖХ ( $CH_3CN/H_2O+0,1\% NH_4HCO_3$ ) с получением соединения **475** (1,90 мг). ИЭР-МС  $m/z$ : 338,0 [M-H]<sup>-</sup>; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*<sub>4</sub>):  $\delta$  7,37 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,79 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,16 (с, 1H), 4,78 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 2,18 (дд,  $J=6,7, 2,5$  Гц, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H).

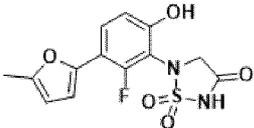
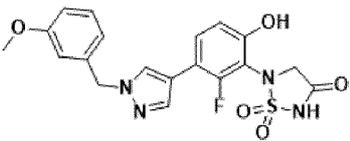
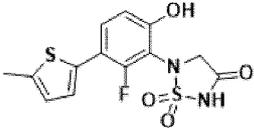
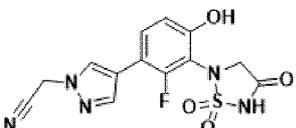
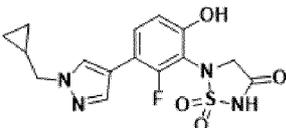
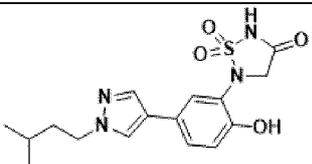
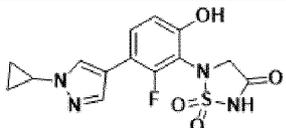
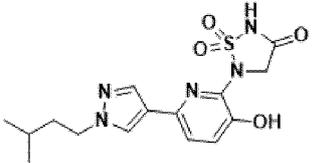
Следующие соединения, приведенные в таблице 2, синтезировали с использованием одной или более общих схем, раскрытых в данном документе, включая схемы, приведенные выше, в соответствии с конкретными примерами, приведенными в качестве примера выше, или способами, в целом известными в данной области техники.

Таблица 2

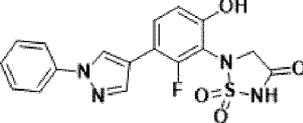
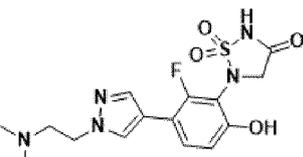
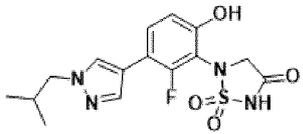
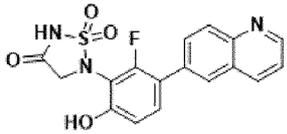
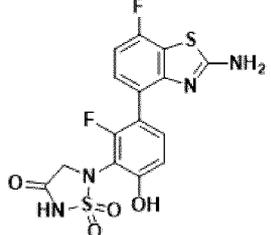
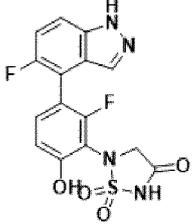
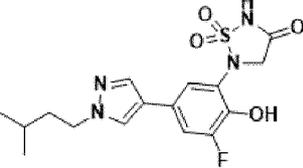
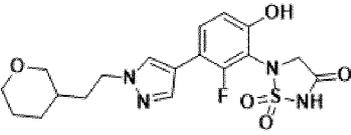
№	Структура	Химическое название	[M-H] <sup>-</sup>
101		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-метилоксазол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	326,0
102		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(пиридин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	388,2
103		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(4-метилтиофен-2-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	341,0

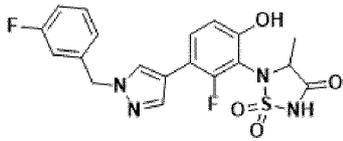
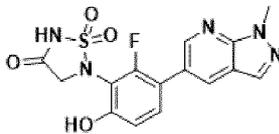
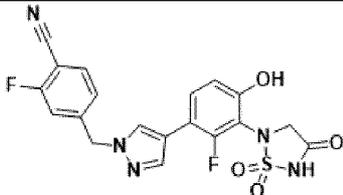
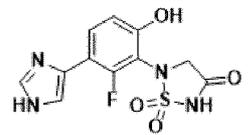
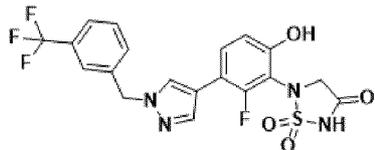
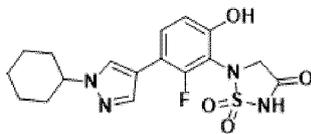
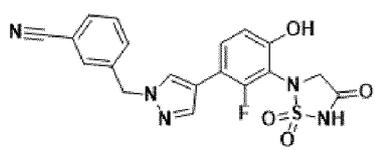
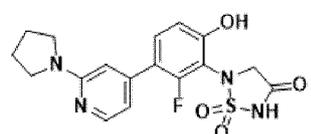
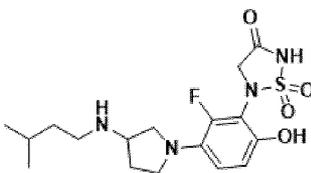


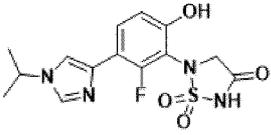
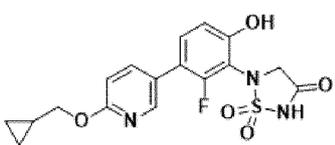
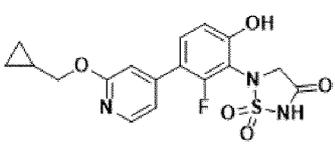
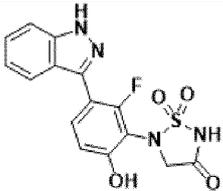
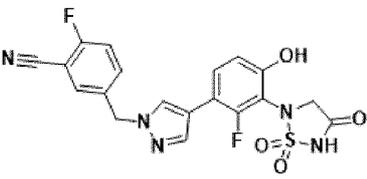
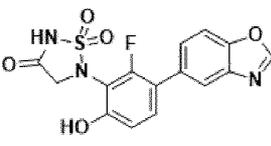
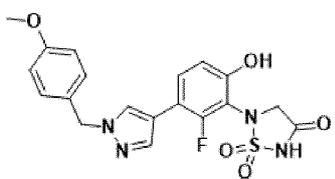
		3-она 1,1-диоксид	
114		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1H-индазол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	361,1
115		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	325,0
116		5-(2,6-дифтор-3-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	325,9
117		5-(2-фтор-4-гидрокси-4'-(пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	390,0
118		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-метоксипиримидин-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	353,0
119		5-(6-гидрокси-3-(1-изопентил-1H-пирразол-4-ил)-2-метилфенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	377,2
120		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(6-фенилпиридин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	398,1
121		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	389,0
122		5-(2-фтор-4-гидрокси-3'-(пирролидин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	390,0
123		5-(3-(1-циклопентил-1H-пирразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	379,0
124		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-фенил-1H-пирразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	387,0

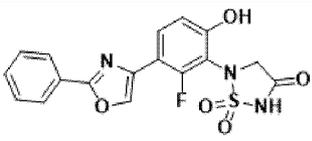
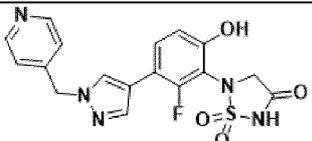
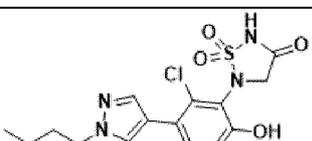
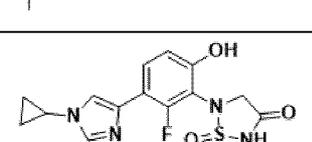
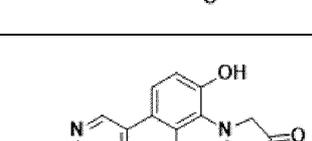
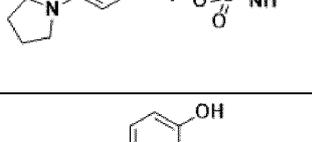
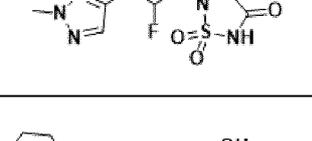
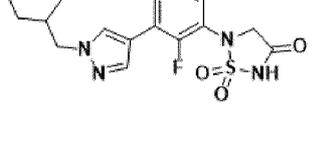
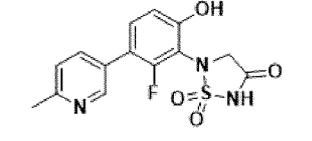
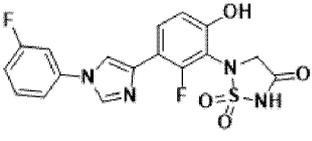
125		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентил-1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	380,3
126		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-метилфуран-2-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	325,0
127		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(3-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	431,2
128		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-метилтиофен-2-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	340,9
129		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	310,2
130		2-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразол-1-ил)ацетонитрил	350,1
131		5-(3-(1-(циклопропилметил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	365,0
132		5-(2-гидрокси-5-(1-изопентил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	363,2
133		5-(3-(1-циклопропил-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	351,1
134		5-(3-гидрокси-6-(1-изопентил-1Н-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	364,3

135		5-(3-(2-аминобензо[d]тиазол-6-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	393,0
136		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-фенилпиридин-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	398,2
137		5-(2-фтор-4-гидрокси-3'-(изобутиламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	392,0
138		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(хинолин-7-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	372,0
139		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-метилпиримидин-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	337,0
140		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	355,1
141		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-фенэтил-1H-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	416,1
142		5-(3-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	339,2
143		5-(3-(6-(бензилокси)пиридин-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	428,0
144		5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)пиколинитрил	347,0
145		5-(2-гидрокси-5-(1-изопентил-1H-пиразол-4-ил)-3-метилфенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	377,2

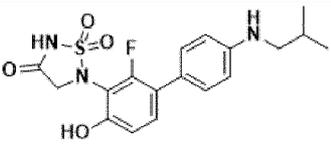
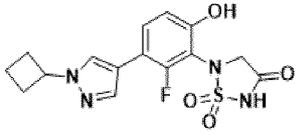
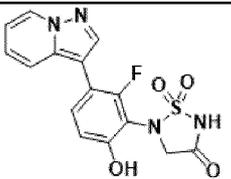
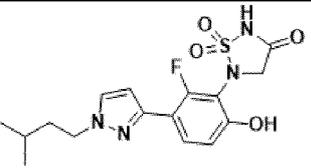
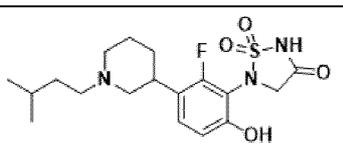
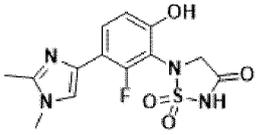
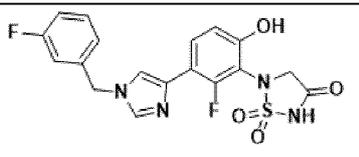
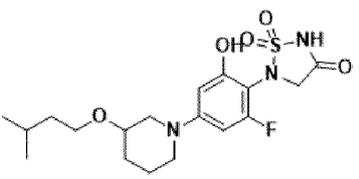
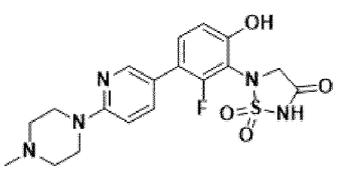
146		5-(2-фтор-3-(1-(4-фторбензил)-1H-имидазол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	419,2
147		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	387,0
148		5-(3-(1-(2-(диметиламино)этил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	382,0
149		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изобутил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	366,9
150		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(хинолин-6-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	372,3
151		5-(3-(2-амино-7-фторбензо[d]тиазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	411,0
152		5-(2-фтор-3-(5-фтор-1H-индазол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	378,9
153		5-(3-фтор-2-гидрокси-5-(1-изопентил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	381,1
154		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(2-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	423,0

155		5-(2-фтор-3-(1-(3-фторбензил)-1H-пиразол-4-ил)-6-гидроксифенил)-4-метил-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	433,0
156		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	376,0
157		4-(((4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-2-фторбензонитрил	444,0
158		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1H-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	310,9
159		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	469,1
160		5-(3-(1-циклогексил-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	392,9
161		3-(((4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензонитрил	426,0
162		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-(пирролидин-1-ил)пиридин-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	391,2
163		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(изопентиламино)пирролидин-1-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	399,1

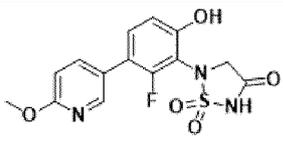
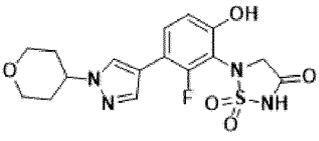
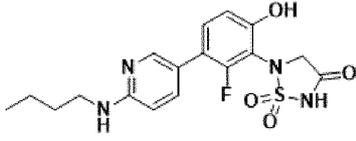
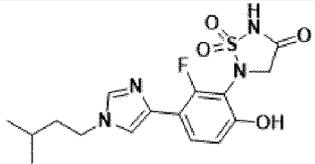
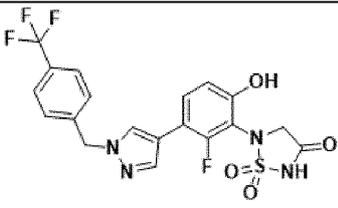
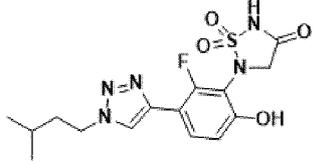
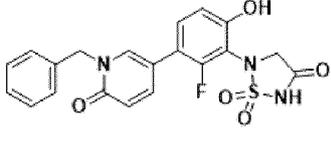
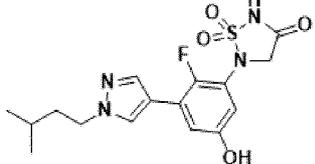
164		5-(3-(3,5-диметил-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	339,1
165		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопропил-1Н-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	353,2
166		5-(3-(6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	392,0
167		5-(3-(2-(циклопропилметокси)пиридин-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	392,1
168		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1Н-индазол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	361,1
169		5-((4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразол-1-ил)метил)-2-фторбензонитрил	444,0
170		5-(3-(бензо[d]оксазол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	361,9
171		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	409,2
172		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(4-метоксибензил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	431,1

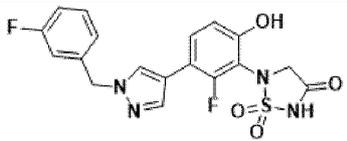
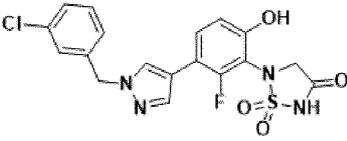
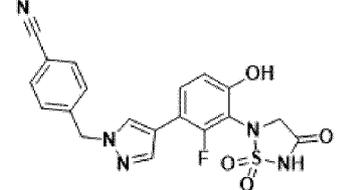
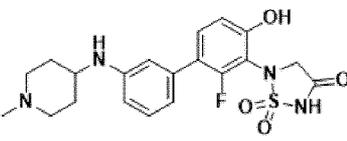
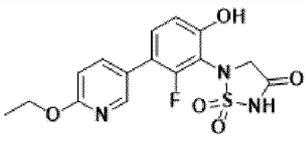
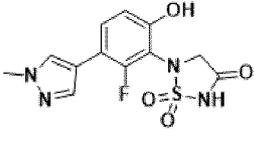
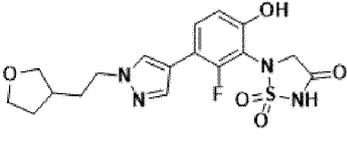
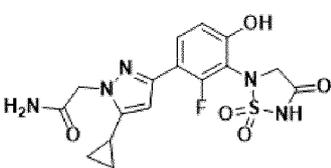
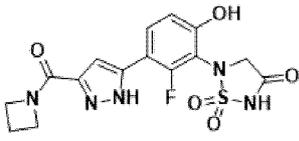
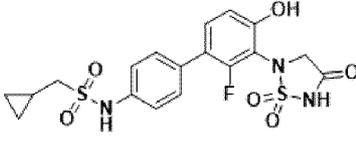
173		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-фенилоксазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	388,0
174		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(пиридин-4-илметил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	404,0 [M+H] <sup>+</sup>
175		5-(2-хлор-6-гидрокси-3-(1-изопентил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	397,1
176		5-(3-(1-циклопропил-1Н-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	351,0
177		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(6-(пирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	391,0
178		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-метил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	325,9
179		5-(3-(1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	407,3
180		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(6-метилпиридин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	336,1
181		5-(2-фтор-3-(1-(3-фторфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	405,1
182		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-метилизоксазол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	326,1

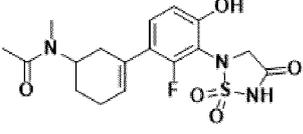
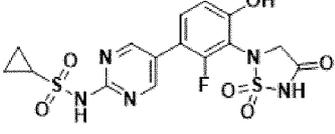
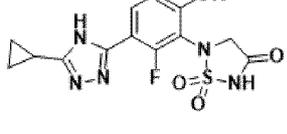
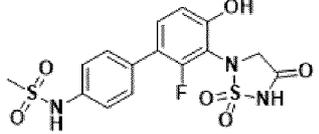
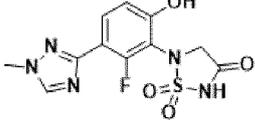
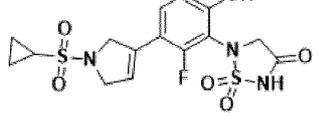
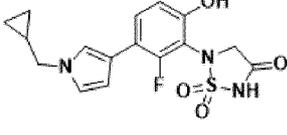
183		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-метил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	325,1
184		5-(3-гидрокси-5-(1-изопентил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	363,2
185		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	323,9
186		5-(2-фтор-3-(1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	419,2
187		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	402,1
188		5-(6-амино-2-фтор-3-(1-изопентил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	380,2
189		5-(3-(1-(4-хлорбензил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	435,0
190		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-фенил-1H-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	387,0
191		5-(3-(2-аминобензо[d]оксазол-6-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	377,0
192		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	393,1

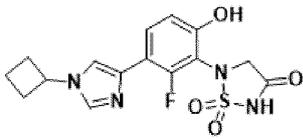
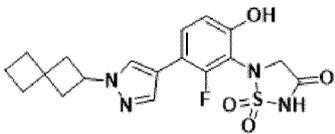
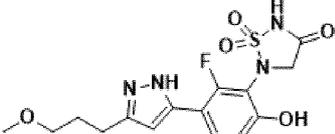
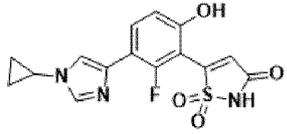
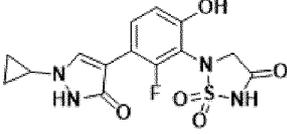
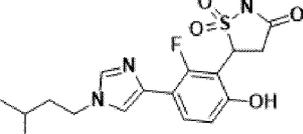
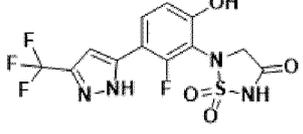
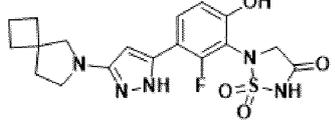
193		5-(2-фтор-4-гидрокси-4'-(изобутиламино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	392,0
194		5-(3-(1-циклобутил-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	365,0
195		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(пиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	361,2
196		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	381,0
197		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(пиримидин-5-илметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	403,1
198		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентилпиперидин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	398,3
199		5-(3-(1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	339,0
200		5-(2-фтор-3-(1-(3-фторбензил)-1H-имидазол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	419,1
201		5-(2-фтор-6-гидрокси-4-(3-(изопентилокси)пиперидин-1-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	414,1
202		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	420,1



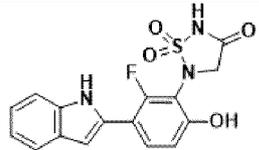
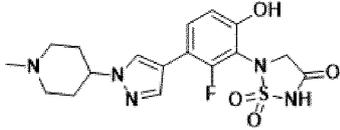
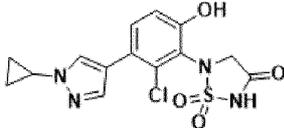
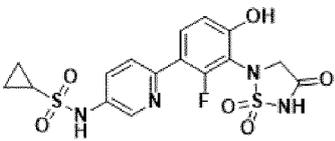
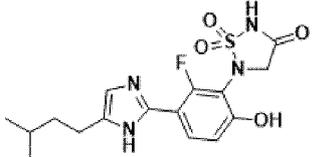
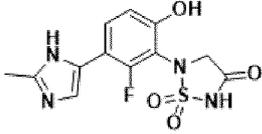
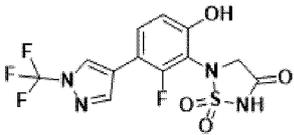
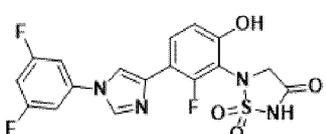
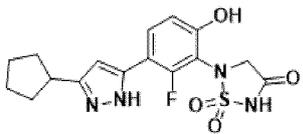
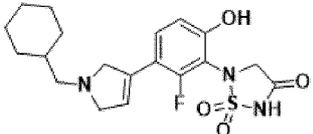
213		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(6-метокси-пиридин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	352,1
214		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	397,1 [M+H] <sup>+</sup>
215		5-(3-(6-(бутиламино)пиридин-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	393,2
216		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентил-1Н-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	381,1 [M+H] <sup>+</sup>
217		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(4-(трифторметил)бензил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	469,1
218		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-гидрокси-нафталин-1-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	387,1
219		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентил-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	382,1
220		5-(3-(1-бензил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	428,0
221		5-(2-фтор-5-гидрокси-3-(1-изопентил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	381,1

222		5-(2-фтор-3-(1-(3-фторбензил)-1H-пиразол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	419,0
223		5-(3-(1-(3-хлорбензил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	435,0
224		4-(((4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензонитрил	426,2
225		5-(2-фтор-4-гидрокси-3'-(1-метилпиперидин-4-ил)амино)-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	433,0
226		5-(3-(6-этоксипиридин-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	366,1
227		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	327,0 [M+H] <sup>+</sup>
228		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(2-(тетрагидрофуран-3-ил)этил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	411,1 [M+H] <sup>+</sup>
229		2-(5-циклопропил-3-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)ацетамид	408,2
230		5-(3-(3-(азетидин-1-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	394,2
231		1-циклопропил-N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-	454,1

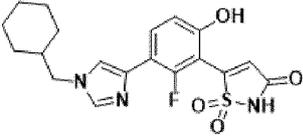
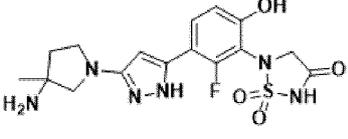
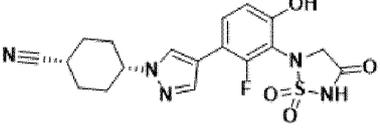
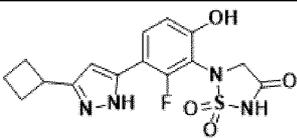
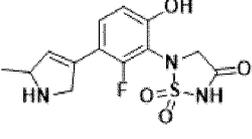
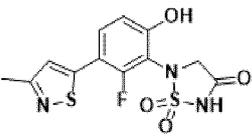
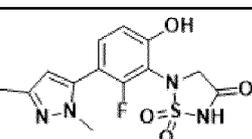
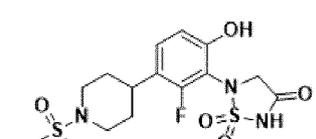
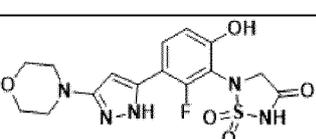
		фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метансульфонамид	
232		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)-N-метилацетамид	396,2
233		5-(3-(1-(циклопропилметил)-3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	383,0
234		N-(5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)пиримидин-2-ил)циклопропансульфонамид	441,9
235		5-(3-(5-циклопропил-4H-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	352,1
236		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)метансульфонамид	414,0
237		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	326,0
238		5-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	416,1
239		5-(3-(3-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	404,9
240		5-(3-(1-(циклопропилметил)-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	363,9

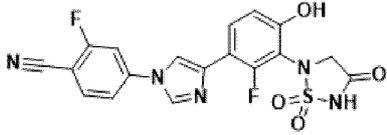
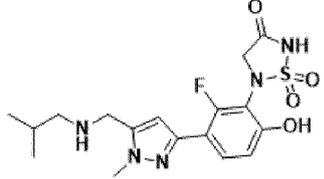
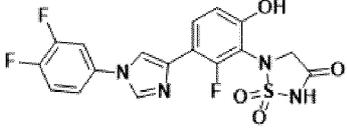
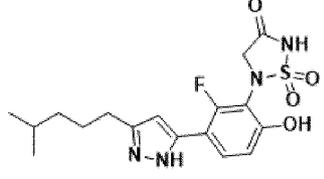
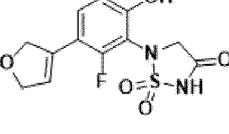
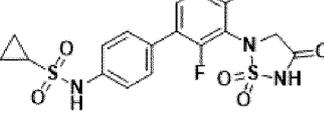
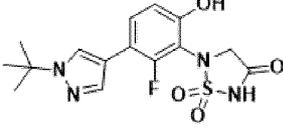
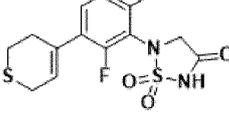
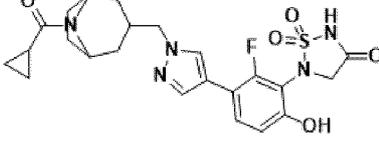
		гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	
241		5-(3-(1-циклобутил-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	365,2
242		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(спиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	405,3
243		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(3-метоксипропил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	383,2
244		5-(3-(1-циклопропил-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)изотиазол-3(2H)-она 1,1-диоксид	348,1
245		5-(3-(1-циклопропил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	367,1
246		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентил-1H-имидазол-4-ил)фенил)изотиазолидин-3-она 1,1-диоксид	380,3
247		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	378,9
248		5-(3-(3-(6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	420,2

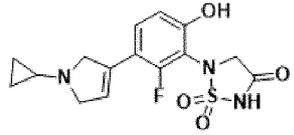
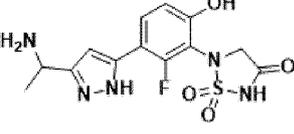
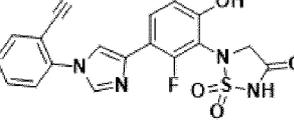
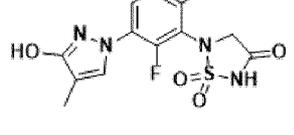
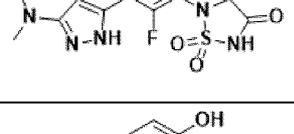
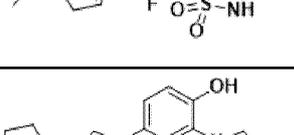
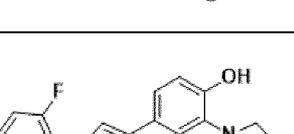
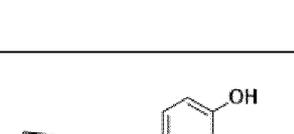
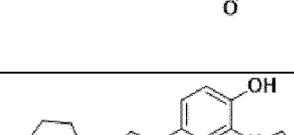
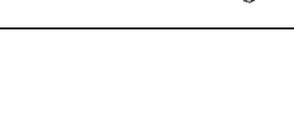
249		5-(3-(2-циклопропилзоксазол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	352,3
250		(1r,4r)-4-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-имидазол-1-ил)циклогексан-1-карбонитрил	418,0
251		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-((3,3,3-трифторпропил)сульфонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	472,0
252		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(6-метил-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	420,9
253		5-(3-(3-(циклогексилэтинил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	417,1
254		5-(3-(3-циклопропил-4-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	365,0
255		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(4,4,4-трифторбутил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	420,9
256		5-(3-(3-циклопропилизоксазол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	352,2
257		5-(3-(5-(2-циклопропилэтил)-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	378,2

258		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1H-индол-2-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	360,1
259		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(1-метилпиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	410,0
260		5-(2-хлор-3-(1-циклопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	367,0
261		N-(6-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)пиридин-3-ил)циклопропансульфонамид	441,1
262		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-изопентил-1H-имидазол-2-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	381,0
263		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-метил-1H-имидазол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	324,9
264		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(трифторметил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	379,1
265		5-(3-(1-(3,5-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	423,2
266		5-(3-(3-циклопентил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	379,1
267		5-(3-(1-(циклогексилметил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	408,0

		3-она 1,1-диоксид	
268		5-(3-(1-(4,4-дифторциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	431,2
269		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-(1-(изобутиламино)циклопропил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	435,9
270		5-(3-(4-циклопропил-1H-пиразол-1-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	353,2 [M+H] <sup>+</sup>
271		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(2-метил-2-азаспиро[3.5]нонан-7-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	448,1
272		5-(3-(1-(циклогексилметил)-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	406,0
273		5-(3-(1-(диформетил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	361,2
274		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	379,0
275		5-(3-(1-(1-циклопропилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	406,3
276		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-пропилпиперидин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	370,2

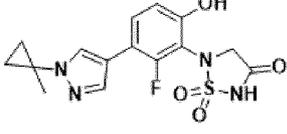
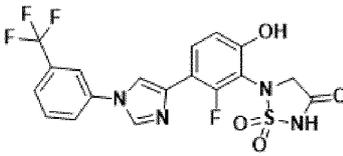
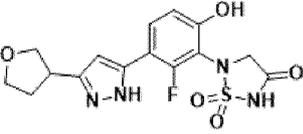
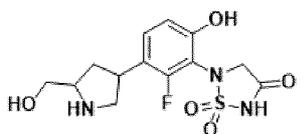
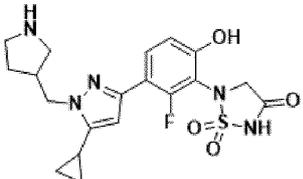
277		5-(3-(1-(циклогексилметил)-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)изотиазол-3(2H)-она 1,1-диоксид	404,1
278		5-(3-(3-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	365,2
279		5-(3-(3-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	409,1
280		(1s,4s)-4-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексан-1-карбонитрил	418,1
281		5-(3-(3-циклобутил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	367,2 [M+H] <sup>+</sup>
282		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-метил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	326,0
283		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-метилизотиазол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	342,2
284		5-(3-(1,3-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	339,0
285		5-(3-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	432,1
286		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-морфолино-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	396,2

		тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	
287		4-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-имидазол-1-ил)-2-фторбензонитрил	430,1
288		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-((изобутиламино)метил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	410,1
289		5-(3-(1-(3,4-дифторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	423,1
290		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(4-метилпентил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	395,3
291		5-(3-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	313,0
292		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропансульфонамид	440,1
293		5-(3-(1-(трет-бутил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	367,0
294		5-(3-(3,6-дигидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	343,3
295		5-(3-(1-((8-(циклопропанкарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	502,3

		3-она 1,1-диоксид	
296		5-(3-(1-циклопропил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	351,9
297		5-(3-(3-(1-аминоэтил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	353,9
298		2-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-имидазол-1-ил)бензонитрил	412,1
299		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-гидрокси-4-метил-1Н-пиразол-1-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	341,0
300		5-(3-(3-(диметиламино)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	354,3
301		5-(3-(4-(диметиламино)циклопент-1-ен-1-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	354,3
302		5-(3-(1-циклопентил-1Н-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	379,2
303		5-(3-(1-(2,5-дифторфенил)-1Н-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	423,1
304		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(4-метилциклогексил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	407,1
305		(1r,4r)-4-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	418,0

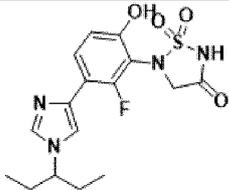
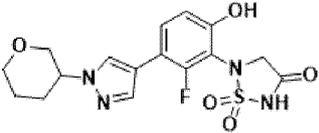
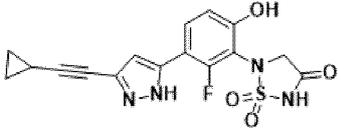
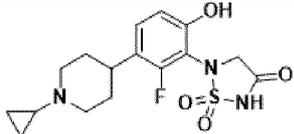
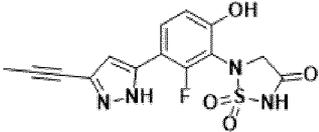
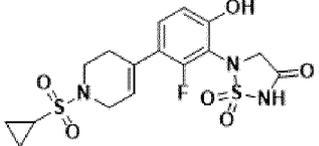
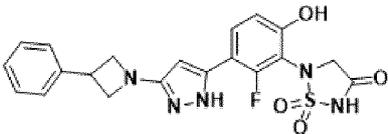
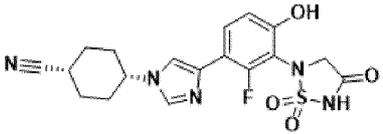
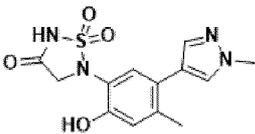
		гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)циклогексан-1-карбонитрил	
306		5-(2-фтор-3-(1-(4-фторциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	411,1
307		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-((1-гидроксициклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	394,9
308		5-(3-(3-(2-(аминометил)пирролидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	409,0
309		5-(3-(1-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	420,0
310		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(1-метилазетидин-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	380,3
311		5-(2-хлор-6-гидрокси-3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	341,0
312		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-винил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	337,1
313		1-((4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)метил)циклобутан-1-карбонитрил	404,1
314		5-(3-(3-циклопропил-4-фтор-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	369,2

		3-она 1,1-диоксид	
315		5-(4'-((циклопропилметил)амино)-2-фтор-4-гидрокси-2',3',4',5'-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-3-ил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	394,3
316		5-(3-(1-циклопропил-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	366,2
317		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропансульфонамид	444,2
318		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	455,0
319		5-(3-(5-(2,2-дифторциклопропил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	401,1
320		N-(5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)пиридин-2-ил)циклопропансульфонамид	441,0
321		5-(3-(3-(1,7-диазаспиро[4.4]нонан-7-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	435,1
322		5-(3-(3-(3-аминопирролидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	395,0

323		5-(3-(3-(2-азаспиро[3.3]гептан-2-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	406,0
324		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(1-метилциклопропил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	365,0
325		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(3-(трифторметил)фенил)-1Н-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	455,0
326		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	381,2
327		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	344,0
328		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	395,0
329		5-(3-(5-циклопропил-1-(пирролидин-3-ил)метил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	434,2
330		5-(3-(4-аминоциклопент-1-ен-1-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	326,3
331		5-(3-(5-циклопропил-1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-	379,2

		3-она 1,1-диоксид	
332		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(пиперидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	394,3
333		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	390,2
334		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-изопентил-1H-имидазол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	380,9
335		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклобутансульфонамид	454,1
336		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(морфолин-4-карбонил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	424,1
337		5-(3-(3-(дифторметил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	361,1
338		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(изопентилсульфонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	445,9
339		5-(3-(3-(2-циклобутилэтил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	393,1
340		5-(3-(1-циклопропил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	365,1

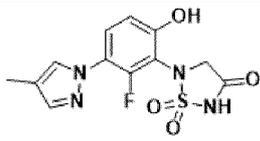
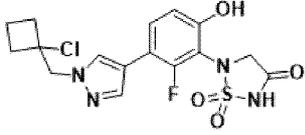
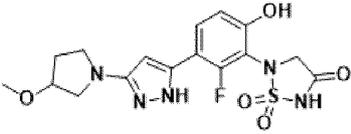
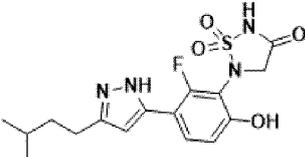
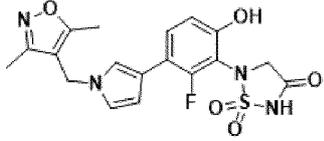
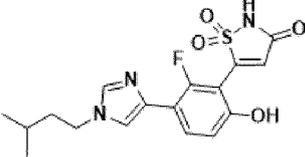
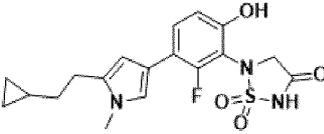
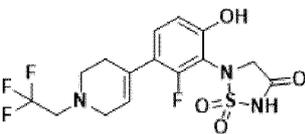
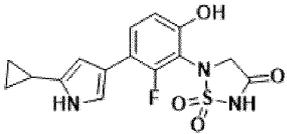
341		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(4-(трифторметил)циклогексил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	461,2
342		5-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	415,0
343		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(пирролидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	380,2
344		5-(3-(3-(1,4-оксазепан-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	410,1
345		5-(3-(5-(1-аминоциклопропил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	380,2
346		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(2-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	417,0
347		5-(3-(5-циклопропил-1H-имидазол-2-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	351,0
348		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(4-метоксифенил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	417,0
349		2-(5-циклопропил-3-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-	389,9

		ил)ацетонитрил	
350		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(пентан-3-ил)-1Н-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	381,0
351		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	395,2
352		5-(3-(3-(циклопропилэтинил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	375,0
353		5-(3-(1-циклопропилпиперидин-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	368,3
354		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(проп-1-ин-1-ил)-1Н-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	348,8
355		5-(3-(1-(циклопропилсульфонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	430,3
356		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(3-фенилазетидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	442,1
357		(1s,4s)-4-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-имидазол-1-ил)циклогексан-1-карбонитрил	418,3
358		5-(2-гидрокси-4-метил-5-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	321,2

359		5-(3-(1-(циклопропилсульфонил)пирролидин-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	418,1
360		5-(3-(1-циклогептил-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	407,0
361		3-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил	412,2
362		5-(3-(3-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	379,2
363		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)метансульфонамид	418,0
364		5-(3-(3-(2,2-дифторциклопропил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	387,0
365		2-(5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-3-ил)ацетонитрил	350,2
366		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	393,0
367		5-(3-(5-циклопропил-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-	365,2

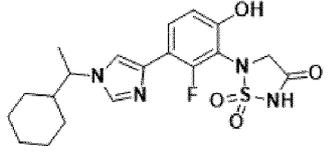
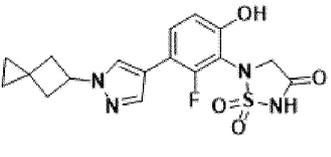
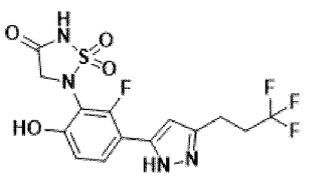
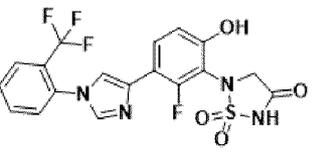
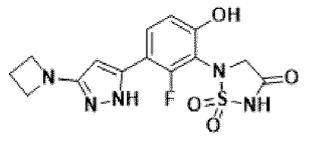
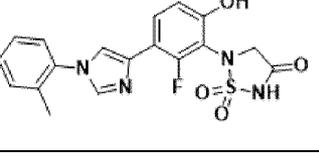
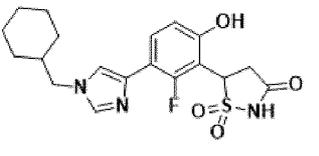
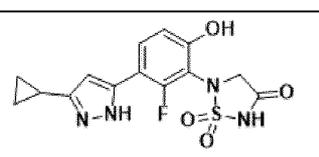
		3-она 1,1-диоксид	
368		2-(5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-3-ил)-2-метилпропаннитрил	380,2 [M+H] <sup>+</sup>
369		5-(3-(3-(1-этилциклопропил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	379,0
370		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-изобутил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	367,1
371		5-(3-(3-циклогексил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	392,9
372		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(2-(метоксиметил)пирролидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	424,3
373		3-(3-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-5-ил)пропаннитрил	364,0
374		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)пропан-2-сульфонамид	442,2
375		5-(3-(3,4-диметил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	341,2 [M+H] <sup>+</sup>
376		5-(3-(3-этил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	339,0

377		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-2,3,4,5-тетрагидро-[1,1'-бифенил]-4-ил)-N-метилацетамид	396,2
378		5-(3-(1-циклопропил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	366,2
379		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-изопропил-1Н-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	353,0
380		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-изопентил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	395,3
381		5-(3-(4-аминоциклопент-1-ен-1-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	326,3
382		5-(3-(5-циклопропил-1-(пирролидин-2-илметил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	434,3
383		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-((1s,4s)-4-метоксициклогексил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	422,9
384		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2',3-дифтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропансульфонамид	458,1
385		5-(3-(1-(циклогексилметил)-3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	427,1 [M+H] <sup>+</sup>

386		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	327,2 [M+H] <sup>+</sup>
387		5-(3-(1-((1-хлорциклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	412,9
388		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(3-метоксипирролидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	410,2
389		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-изопентил-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	381,0
390		5-(3-(1-((3,5-диметилизоксазол-4-ил)метил)-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	419,1
391		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентил-1H-имидазол-4-ил)фенил)изотиазол-3(2H)-она 1,1-диоксид	378,0
392		5-(3-(5-(2-циклопропилэтил)-1-метил-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	391,9
393		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(2,2,2-трифторэтил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	408,2
394		5-(3-(5-циклопропил-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	349,8

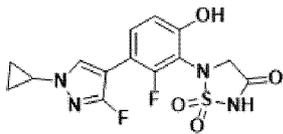
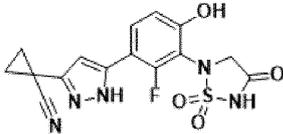
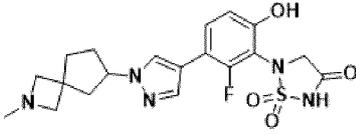
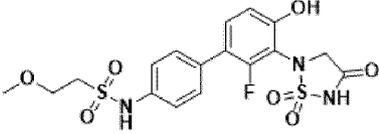
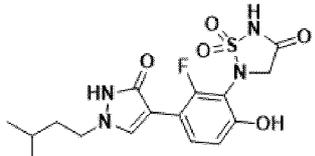
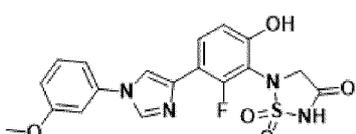
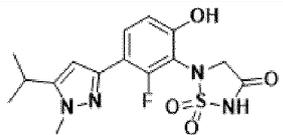
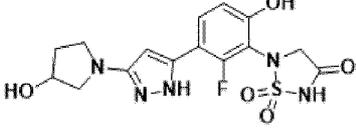
395		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропанкарбоксамид	404,2
396		5-(3-(3-(1,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	421,0
397		5-(3-(3-(3-(диметиламино)пирролидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	423,3
398		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-(гидроксиметил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	342,0
399		метил-4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-2-карбоксилат	369,9
400		5-(3-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)изотиазол-3(2Н)-она 1,1-диоксид	348,2
401		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-фенилизоксазол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	388,1
402		5-(3-(3-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	393,1
403		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2,2-дифторциклопропанкарбоксамид	440,2

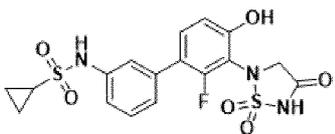
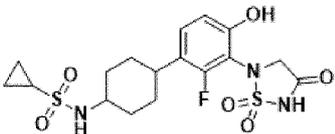
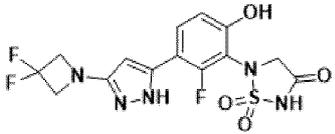
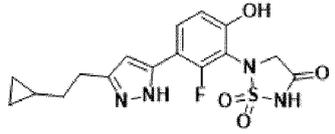
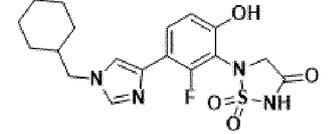
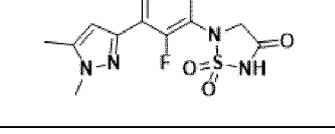
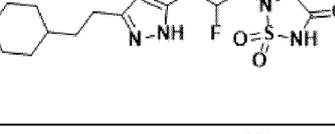
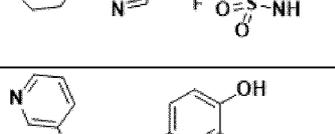
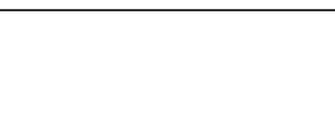
		дифторциклопропан-1-карбоксамид	
404		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(фенилсульфонил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	451,9
405		5-(3-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	327,2
406		5-(3-(2-циклопропил-1H-имидазол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	351,0
407		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-метилпирролидин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	328,0
408		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(4-гидроксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	411,2
409		5-(3-(5-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	405,0
410		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(1,1,2,2-тетрафторэтил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	411,0
411		5-(3-(1-(8-(циклопропанкарбонил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	488,1
412		5-(3-(1-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-	442,9

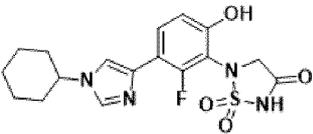
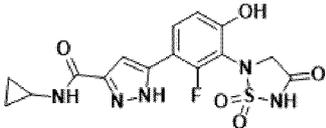
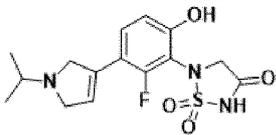
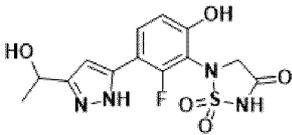
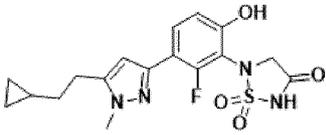
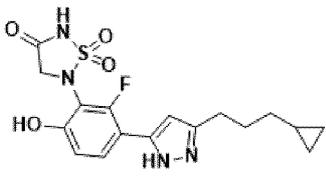
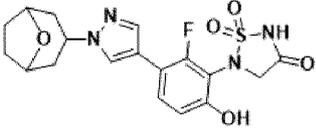
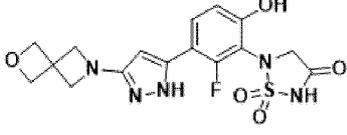
		тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	
413		5-(3-(1-(1-циклогексилэтил)-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	421,3
414		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(спиро[2.3]гексан-5-ил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	391,3
415		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(3,3,3-трифторпропил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	407,2
416		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(2-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	457,1 [M+H] <sup>+</sup>
417		5-(3-(3-(азетидин-1-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	366,1
418		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(о-толил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	401,0
419		5-(3-(1-(циклогексилметил)-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)изотиазолидин-3-она 1,1-диоксид	406,3
420		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	395,2
421		5-(3-(3-циклопропил-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	351,0

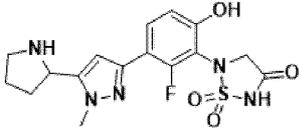
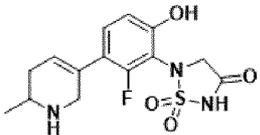
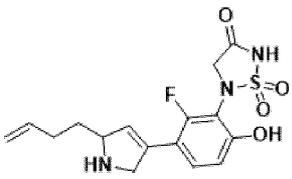
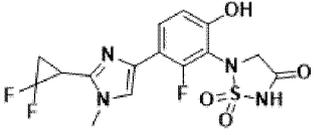
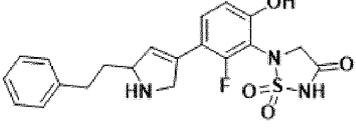
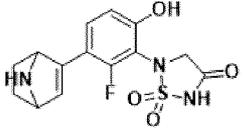
422		5-(3-(1-((8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	435,0
423		5-(3-(1-(4-бромциклогексил)-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	472,9
424		5-(3-(1-(2,2-дифторциклопропил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	386,8
425		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-метил-1,2,4-тиадиазол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	343,1
426		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)-1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	422,9
427		4-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-имидазол-1-ил)бензонитрил	412,0
428		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-метокси-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	340,9
429		5-(3-(1,5-дициклопропил-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	391,2
430		5-(3-(1-((1-(диметиламино)циклобутил)метил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	422,1

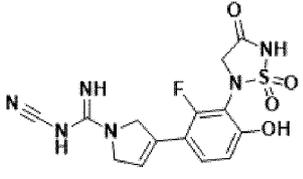
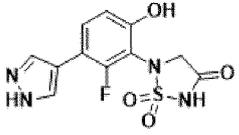
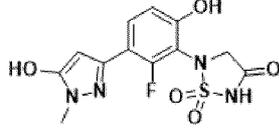
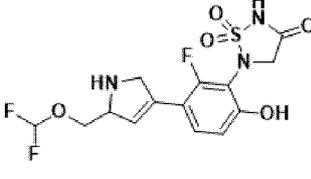
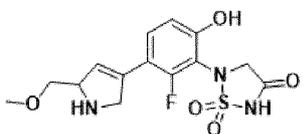
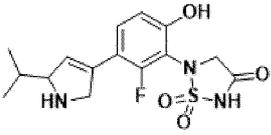
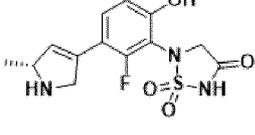
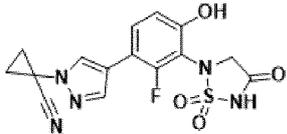
431		5-(3-(3-(2-окса-6-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	422,2
432		3-(3-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1-метил-1H-пиразол-5-ил)пропаннитрил	377,9
433		3-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-имидазол-1-ил)-5-фторбензонитрил	430,0
434		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(пиридин-3-илэтинил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	412,0
435		5-(3-(5-циклопропил-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	415,2
436		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-((изобутиламино)метил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	396,2
437		5-(2-фтор-3-(1-(2-фторфенил)-1H-имидазол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	405,2
438		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2,2'-дифтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)циклопропансульфонамид	458,1
439		5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-3-карбонитрил	336,0

440		5-(3-(1-циклопропил-3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	369,2
441		1-(5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразол-3-ил)циклопропан-1-карбонитрил	378,2 [M+H] <sup>+</sup>
442		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(2-метил-2-азаспиро[3.4]октан-6-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	434,2
443		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-4-ил)-2-метоксиэтан-1-сульфонамид	458,2
444		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентил-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	397,0
445		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(3-метоксифенил)-1Н-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	417,2
446		5-(3-(1-(4,4-дифторциклогексил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	429,0
447		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-изопропил-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	367,1
448		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(3-гидроксипирролидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-	396,0

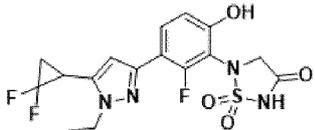
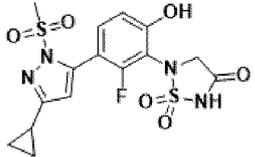
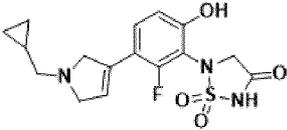
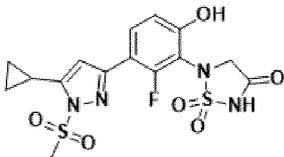
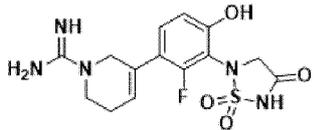
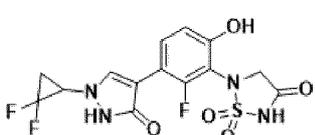
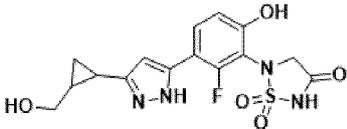
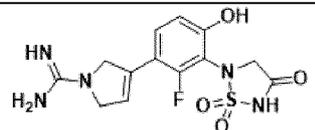
		тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	
449		N-(3'-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2'-фтор-4'-гидрокси-[1,1'-бифенил]-3-ил)циклопропансульфонамид	440,2
450		N-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)циклогексил)циклопропансульфонамид	446,2
451		5-(3-(3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	402,0
452		5-(3-(3-(2-циклопропилэтил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	379,1
453		5-(3-(1-(циклогексилметил)-1Н-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	407,0 [M+H] <sup>+</sup>
454		5-(3-(1,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	339,2
455		5-(3-(3-(2-циклогексилэтил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	421,3
456		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(оксепан-4-ил)-1Н-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	409,3
457		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-(пиридин-3-илметил)-1Н-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	402,2

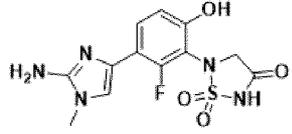
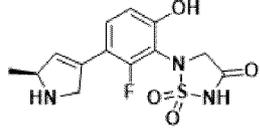
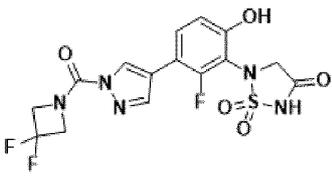
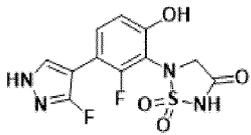
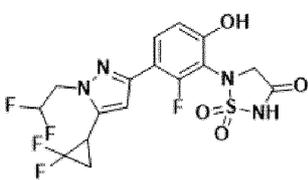
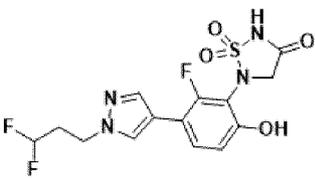
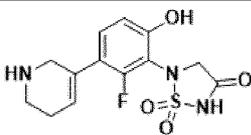
458		5-(3-(4-циклопропил-3-гидрокси-1H-пиразол-1-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	367,0
459		5-(3-(1-циклогексил-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	393,0
460		N-циклопропил-5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-3-карбоксамид	394,1
461		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопропил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	353,9
462		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(1-гидроксиэтил)-1H-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	355,2
463		5-(3-(5-(2-циклопропилэтил)-1-метил-1H-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	392,9
464		5-(3-(3-(3-циклопропилпропил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	393,1
465		5-(3-(1-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	421,2
466		5-(3-(3-(2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан-6-ил)-1H-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	408,0

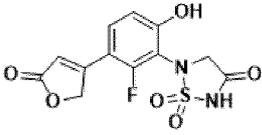
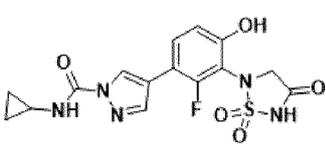
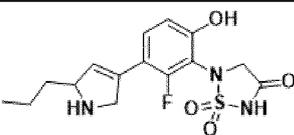
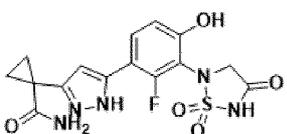
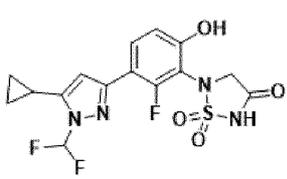
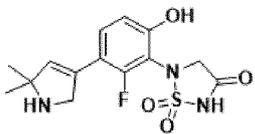
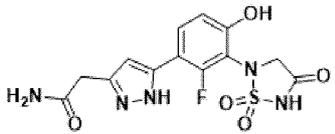
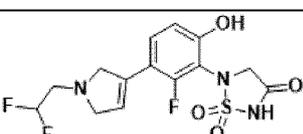
467		5-(2-фтор-3-(3-фтор-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	371,0
468		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-метил-5-(пирролидин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	394,0
469		5-(3-(1-циклогексил-3-фтор-1H-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	411,1
470		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(6-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	342,1 [M+H] <sup>+</sup>
471		5-(3-(5-(бут-3-ен-1-ил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	366,0
472		5-(3-(2-(2,2-дифторциклопропил)-1-метил-1H-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	401,1
473		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-фенэтил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	416,1
474		1-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-3-фтор-1H-пиразол-1-ил)циклопропан-1-карбонитрил	394,2
475		5-(3-(7-азабицикло[2.2.1]гепт-2-ен-2-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	338,0

476		N-циано-3-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-1-карбоксимидамид	379,2
477		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	310,9
478		2-(5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-3-ил)циклопропан-1-карбонитрил	376,3
479		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-гидрокси-1-метил-1H-пиразол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	341,1
480		5-(3-(5-((дифторметокси)метил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	394,1 [M+H] <sup>+</sup>
481		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-(метоксиметил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	356,0
482		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-изопропил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	354,1
483		(R)-5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-метил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	328,1 [M+H] <sup>+</sup>
484		1-(4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пиразол-1-ил)циклопропан-1-карбонитрил	376,0

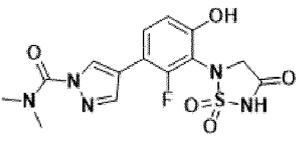
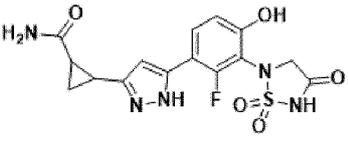
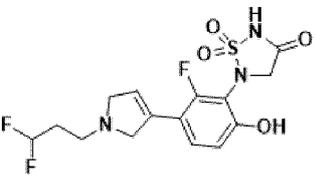
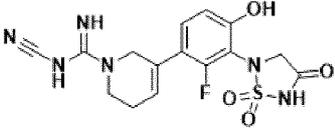
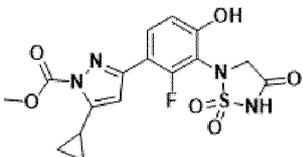
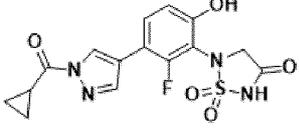
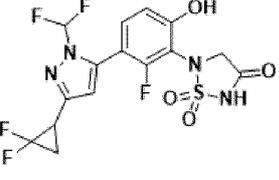
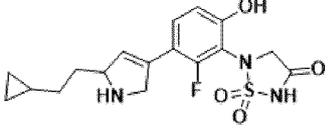
485		5-(3-(5-(3,3-диметилбутил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	396,3
486		5-(3-(1-этил-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	339,0
487		5-(6-хлор-3-(3-циклопропил-1Н-пиразол-5-ил)-2-фторфенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	369,0
488		5-(3-(1-(2,2-дифторэтил)-3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	393,0
489		5-(3-(2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	312,0
490		5-(3-(3-(2,2-дифторциклопропил)изоксазол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	388,1
491 <sup>†</sup>		5-(3-(3-(2,2-дифторциклопропил)-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	453,2 [M+H] <sup>+</sup>
492		5-(3-(3-(2,2-дифторметил)циклопропил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	401,3
493		5-(3-(5-этил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	340,1

494		5-(3-(5-(2,2-дифторциклопропил)-1-этил-1Н-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	415,0
495 <sup>†</sup>		5-(3-(3-циклопропил-1-(метилсульфонил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	429,0
496		5-(3-(1-(циклопропилметил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	366,3
497		5-(3-(5-этил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	354,2
498 <sup>†</sup>		5-(3-(5-циклопропил-1-(метилсульфонил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	429,0
499		5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксимидамид	368,1
500		5-(3-(1-(2,2-дифторциклопропил)-3-оксо-2,3-дигидро-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	403,0
501		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(3-(2-(гидроксиметил)циклопропил)-1Н-пиразол-5-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	381,2
502		3-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-	354,0

		гидроксифенил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-1-карбоксимидамид	
503		5-(3-(2-амино-1-метил-1Н-имидазол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	340,0
504		(S)-5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-метил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	328,1 [M+H] <sup>+</sup>
505		5-(3-(1-(3,3-дифторазетидин-1-карбонил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	430,2
506		5-(3-(1-этил-3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	357,0
507		5-(2-фтор-3-(3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	329,2
508 <sup>†</sup>		5-(3-(5-(2,2-дифторциклопропил)-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	453,2 [M+H] <sup>+</sup>
509		5-(3-(1-(дифторметил)-3-фтор-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	379,0
510		5-(3-(1-(3,3-дифторпропил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	389,0
511		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	326,0

512		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-метил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	326,0
513		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-оксо-2,5-дигидрофуран-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	327,2
514		N-циклопропил-4-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразол-1-карбоксамид	394,2
515		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-пропил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	354,1
516		5-(3-(1-(1,1-дифторэтил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	375,0
517		1-(5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразол-3-ил)циклопропан-1-карбоксамид	394,2
518		5-(3-(5-циклопропил-1-(дифторметил)-1Н-пиразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	401,0
519		5-(3-(5,5-диметил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	342,2 [M+H] <sup>+</sup>
520		2-(5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразол-3-ил)ацетамид	368,2
521		5-(3-(1-(2,2-дифторэтил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	376,2

		гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	
522		5-(3-(5-(циклопропилметил)-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	366,0
523		5-(3-(5-бутил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	368,1
524		5-(3-(3-(2,2-дифторэтил)-1H-пирразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	375,0
525		5-(3-(1-(2,2-дифторэтил)-1H-пирразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	374,9
526		5-(3-(3-(1-(дифторметил)циклопропил)-1H-пирразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	401,0
527		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(2-гидрокси-1-метил-1H-имидазол-4-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	341,1
528 <sup>†</sup>		5-(3-(5-(2,2-дифторциклопропил)-1-(дифторметил)-1H-пирразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	439,1 [M+H] <sup>+</sup>
529		5-(3-(5-амино-1-метил-1H-пирразол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	340,0
530		5-(3-(1-(3,3-дифторпропил)-3-фтор-1H-пирразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	407,0

531		5-(2-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-изобутил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	368,1
532		4-(3-(1-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-N, N-диметил-1Н-пиразол-1-карбоксамид	382,2
533		2-(5-(3-(1-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразол-3-ил)циклопропан-1-карбоксамид	394,0
534		5-(3-(1-(3,3-дифторпропил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	390,1
535		N-циано-5-(3-(1-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-3,6-дигидропиридин-1(2Н)-карбоксимидамид	393,1
536 <sup>†</sup>		метил-5-циклопропил-3-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пиразол-1-карбоксилат	409,1
537		5-(3-(1-(циклопропанкарбонил)-1Н-пиразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	379,0
538 <sup>†</sup>		5-(3-(3-(2,2-дифторциклопропил)-1-(дифторметил)-1Н-пиразол-5-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	439,1 [M+H] <sup>+</sup>
539		5-(3-(5-(2-циклопропилэтил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-	380,1

		3-она 1,1-диоксид	
540		5-(3-(5-(2,2-дифторциклопропил)-1-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	402,0
541		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-изопентил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	382,1
542		5-(3-(1-(1-(дифторметил)циклопропил)-1Н-пирразол-4-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	401,0
543		5-циклопропил-3-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-N-метил-1Н-пирразол-1-карбоксамид	408,2
544		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(1-изопентил-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	382,1
545 <sup>†</sup>		метил-3-циклопропил-5-(3-(1,1-диоксидо-4-оксо-1,2,5-тиадиазолидин-2-ил)-2-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пирразол-1-карбоксилат	409,1
546		5-(3-(5-(2,2-дифторэтил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)-2-фтор-6-гидроксифенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	376,0
547		5-(2-фтор-6-гидрокси-3-(5-(2-метоксиэтил)-2,5-дигидро-1Н-пиррол-3-ил)фенил)-1,2,5-тиадиазолидин-3-она 1,1-диоксид	370,0

<sup>†</sup>Соединение представлено в виде по сути чистого одного региоизомера, хотя его структура была предварительно установлена.

[84] В некоторых случаях, особенно для соединений, обозначенных †, могут существовать два или более региоизомеров, и структуры соединений и соответствующие химические названия, представленные в таблице 2, были предварительно определены. При получении определенных соединений данного документа, например, соединений, содержащих пиразол, имидазол или триазол, исходный материал может существовать в двух или более таутомерных формах, поэтому продукты могут быть выделены из соответствующих реакционных смесей в виде одного региоизомера или в виде смеси региоизомеров, полученных в результате реакции с двумя или более таутомерными формами исходного материала.

**Пример 2:** Анализ фосфатазной активности

*Оценка селективности и эффективности ингибитора RTPN2 с малой молекулой*

Селективность и эффективность ингибитора RTPN2 с малой молекулой, представленного в данном документе, в отношении одного или более ферментов тирозинфосфатазы (РТР) и конкретно в отношении RTPN2, оценивали различными способами. Один или более ферментов РТР содержали протеинтирозинфосфатазу А микобактерий (mRTPA), протеинтирозинфосфатазу В микобактерий (mRTPB), RTPN1 (т. е. RTP1B), RTPN2 (т. е. TC-RTP), RTPN22 (т. е. LYP), SHP-1, SHP-2, FAP-1, Meg2, HeRTP, Laforin, VHX, VHR, LMWPTP, Cdc14A, LAR, CD45, RTPRG, их фрагмент, их вариант и их комбинацию. Селективность и эффективность ингибитора RTPN2 с малой молекулой оценивали с помощью анализа ингибирования активности РТР. Анализ проводили с использованием буфера, содержащего 50 мМ HEPES-буфера pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,5 мМ EDTA, 1 мМ DTT, 0,001% Tween-20.

Анализ проводили с использованием фосфатированного субстрата, например, 10 мМ 6,8-дифтор-4-метилумбеллиферилфосфата (DiFMUP), который хранили при -20°C. Альтернативно или в дополнение к этому, анализ проводили с использованием другого фосфатированного субстрата (например, флуоресцеиндифосфата). Каждый фермент РТР разводили в буфере для анализа

Анализ можно проводить при комнатной температуре в мультипланшетном формате, например, с использованием 384 луночных планшетов. В каждую лунку добавляли ингибитор RTPN2 с малой молекулой, растворенный в ДМСО в одной из 10 концентраций из серийного разведения или только ДМСО для контроля. Смесь буфера для анализа, содержащего фермент РТР (например, 0,025 нг/мкл RTPN2), добавляли в каждую лунку и перемешивали в течение приблизительно 2 минут. Реакцию инициировали добавлением DiFMUP, разведенного в буфере для анализа, до конечной концентрации приблизительно 45 мкМ DiFMUP в анализе RTPN2. Для каждого фермента РТР DiFMUP добавляли при  $K_m$  (константа Михаэлиса) фермента, которую определяли независимо. Фосфатазную активность фермента РТР оценивали по появлению флуоресцентного продукта (6,8-дифтор-7-гидроксил-4-кумарина (DiFMU) из DiFMUP) непрерывно в течение 15-30 минут с использованием планшетного ридера INFINITE M1000Pro (Tecan) с возбуждением при 360 нм и эмиссией при 450 нм (отсекающий фильтр при 435 нм) для

DiFMU. Каждый анализ проводили по меньшей мере в двух повторностях. Скорость (например, начальную скорость) образования DiFMU наносили на график в зависимости от концентрации ингибитора РТРN2 с малой молекулой, и данные подгоняли (например, с помощью 4-параметрического уравнения) для определения точки перегиба в точке подгонки как IC<sub>50</sub> ингибитора РТРN2 с малой молекулой для конкретного фермента. С помощью этого анализа оценивали способность соединений из таблицы 2 ингибировать РТРN2 и РТР1В. В таблице 3 приведены значения IC<sub>50</sub>.

Таблица 3

	≤ 1 мкМ	> 1 мкМ
<b>IC<sub>50</sub> РТРN2</b>	101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 152, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 193, 194, 195, 196, 197, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 219, 220, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 271, 272, 273, 274, 275, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 414, 415, 416, 417, 418, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447,	105, 116, 121, 134, 136, 145, 151, 153, 164, 168, 184, 192, 198, 218, 221, 246, 250, 270, 276, 358, 413, 419, 460, 468, 472, 475, 487, 512, 519

	448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 469, 470, 471, 473, 474, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 486, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545	
<b>IC<sub>50</sub></b> <b>PTP1B</b>	101, 102, 103, 104, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 117, 118, 119, 120, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 165, 166, 167, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 185, 186, 187, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 219, 220, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 414, 415, 416, 417, 418, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440,	105, 116, 121, 134, 145, 164, 168, 184, 218, 221, 246, 270, 358, 413, 419, 512, 519

	441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545	
--	--	--

**Пример 3:** Анализ высвобождения цитокинов

Эффекторные клетки (например, немодифицированные Т-клетки, TFP- или CAR-экспрессирующие Т-клетки) активировали с помощью гранул CD3/CD28 (CD3/CD28 CTS Dynabeads) в присутствии ингибитора RTPN2 с малой молекулой в течение 12-24 часов (необязательно дольше). Активированные эффекторные клетки индуцировали для высвобождения цитокина путем совместного культивирования с клетками-мишенями при требуемом соотношении эффекторных клеток и клеток-мишеней, например, 10:1, 5:1 или 1:1. Супернатант совместной культуры собирали приблизительно через 20 ч. Эти супернатанты затем использовали для измерения высвобождающихся цитокинов, таких как IL-2 и IFN-g, с помощью системы Meso Scale Discovery, провоспалительная панель 1, № кат. N05049A-1, в соответствии с протоколом производителя. Клетки-мишени могут быть облучены (например, при 10 000) перед совместным культивированием с эффекторными клетками. Этот анализ должен продемонстрировать, что ингибирование RTPN2 с помощью ингибитора RTPN2 с малой молекулой вызывало увеличение высвобождения цитокинов (например, IL-2 или IFN-g) Т-клетками в ответ на антиген, с которым связывается TFP или CAR.

**Пример 4:** Анализ пролиферации клеток

Эффекторные клетки (например, немодифицированные Т-клетки, TFP- или CAR-экспрессирующие Т-клетки) активировали с помощью гранул CD3/CD28 (CD3/CD28 CTS Dynabeads) в присутствии ингибитора RTPN2 с малой молекулой в течение 12-24 часов (необязательно дольше). Активированные эффекторные клетки индуцировали для пролиферации путем совместного культивирования с клетками-мишенями, которые содержат антиген опухоли-мишени, с которым связывается TFP или CAR. Как правило, клетки-мишени облучали, промывали и подсчитывали. Совместное культивирование проводили при требуемом соотношении эффекторных клеток и клеток-мишеней, например, 10:1, 5:1 или 1:1. Пролиферацию эффекторных клеток оценивали, как правило, после экспансии гранул в течение около 10 дней. Количество клеток на мл и жизнеспособность клеток измеряли с помощью Cellometer. Этот пример демонстрирует, что ингибирование RTPN2 с помощью ингибитора RTPN2 с малой молекулой приводило к увеличению количества и жизнеспособности эффекторных клеток по сравнению с эффекторными

клетками, не обработанными ингибитором RTPN2 с малой молекулой.

**Пример 5:** Анализ цитотоксичности

Эффекторные клетки (например, немодифицированные Т-клетки или TFP- или CAR-экспрессирующие Т-клетки) активировали с помощью гранул CD3/CD28 (CD3/CD28 CTS Dynabeads) в присутствии ингибитора RTPN2 (например, соединения, описанного в данном документе) в течение 12-24 часов (необязательно дольше). Клетки-мишени (например, раковые или опухолевые клетки), которые содержат целевой опухолевый антиген, с которым связывается TFP или CAR, инкубировали с кальцеином-АМ в темноте, промывали и подсчитывали. Активированные эффекторные клетки совместно культивировали с клетками-мишенями. Совместное культивирование проводили при требуемом соотношении эффекторных клеток и клеток-мишеней, например, 10:1, 5:1 или 1:1. По окончании периода совместного культивирования (например, 5 часов) количество клеток-мишеней и их жизнеспособность оценивали путем измерения флуоресценции кальцеина в собранных клетках. Данный пример демонстрирует, что ингибирование RTPN2 ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе) приводило к увеличению цитотоксичности эффекторных клеток по отношению к клеткам-мишеням по сравнению с эффекторными клетками, не обработанными ингибитором RTPN2 (например, соединением, описанным в данном документе).

**Пример 6:** Анализ уничтожения CAR-Т

Способность ингибиторов RTPN2 усиливать уничтожение опухолевых клеток с помощью CAR-Т, экспрессирующих опухолевый антиген (например, HER2), демонстрировали следующим образом. HER-2-специфичные CAR-Т клетки (CAR-Т) создавали путем трансдукции первичных человеческих CD3<sup>+</sup> Т клеток (Discovery Life Sciences) лентивирусом, экспрессирующим химерный антигенный рецептор, специфичный к человеческому HER2, а также GFP (Creative Bio). Перед трансдукцией Т-клетки стимулировали всю ночь с помощью антител к CD3 и к CD28, нанесенных на магнитные гранулы (Invitrogen), при соотношении 1:1 между гранулами и клетками. Через четыре дня после трансдукции гранулы удаляли, а на следующий день CAR-Т сортировали на основе экспрессии GFP и подвергали экспансии в hIL7 (10 нг/мл) (Peprotech) и hIL15 (5 нг/мл) (Peprotech) в течение еще 8 дней. Затем CAR-Т совместно культивировали с Nuclight Red (Essen Biosciences) - меченой HER-2 положительной линией опухоли (OVCA3) или HER-2 отрицательной линией (HEK293Т) в течение 18 часов при соотношении 1:1 эффекторных клеток и клеток-мишеней.

CAR-Т предварительно обрабатывали 0,1% ДМСО (контрольная среда-носитель) или ингибитором RTPN2 в течение 1-2,5 часов до совместного культивирования с клеточными линиями в указанных концентрациях. Ингибитор RTPN2 вымывали из CAR-Т перед включением в анализ уничтожения опухоли. Уничтожение опухоли оценивали путем сравнения CAR-Т, обработанных ДМСО, с CAR-Т, обработанными ингибитором RTPN2, с помощью или проточной цитометрии, или оценки жизнеспособности опухолевых клеток на основе изображений Incucyte при различных соотношениях эффекторов и мишеней.

Процентное уничтожение оценивали путем подсчета количества жизнеспособных клеток в данной временной точке по сравнению с необработанными опухолевыми клетками, опухолевыми клетками, обработанными ингибитором RTPN2, и опухолевыми клетками, культивированными с CAR-T клетками, обработанными ДМСО в качестве контроля. Ожидалось, что результаты продемонстрируют, что: (а) CAR-T клетки, обработанные RTPN2, проявляют более высокую активность по уничтожению опухолевых клеток по сравнению с контрольными клетками, обработанными ДМСО; и (b) даже кратковременной обработки RTPN2 (например, в течение часа с последующей промывкой) достаточно для усиления способности CAR-T клеток уничтожать опухолевые клетки.

**Пример 7:** Анализ опухоли ксенотрансплантата CAR-T при адоптивном переносе клеток

Для исследований *in vivo* с CAR-T голым мышам имплантировали ксенотрансплантаты OVCAR. После достижения подходящего размера 50-100 мм<sup>3</sup> приблизительно 10<sup>6</sup> CAR-T, временно обработанных (например, в течение 1 ч, а затем вымытых) ингибитором RTPN2 или без него, вводили внутривенно в опухоль мышам, несущим опухоль. Объем опухоли и количество CAR-T-клеток измеряли в нескольких временных точках и сравнивали с контрольными группами, обработанными ДМСО (например, в течение 1 ч с последующим вымыванием). Ожидали, что введение CAR-T мышам, обработанным ингибитором RTPN2, проявляло меньший объем опухоли, более высокую частоту CAR-T в крови и/или большую инфильтрацию и/или активацию CAR-T в опухоли, меньший объем опухоли и/или большее количество CAR-T клеток.

**Пример 8:** Анализ сингенных опухолей при адоптивном переносе клеток у мышей

Thy1.1 конгенным мышам C57BL/6 имплантировали приблизительно 5 X10<sup>5</sup> OVA-экспрессирующих сингенных опухолевых клеток (B16-OVA, EL4 OVA или YUMM1.1), составленных с 50% матригеля (50% PBS). Перед имплантацией опухолевые клеточные линии B16-OVA, EL4 OVA или YUMM1.1 трансдуцировали лентивирусом, кодирующим слитый белок OVA-GFP. После отбора для экспрессии GFP было показано, что клетки B16-OVA, EL4 OVA или YUMM1.1 росли на необработанных мышах C57BL/6. После роста до объема ~50-100 мм<sup>3</sup> мышам, несущим опухоль, внутривенно вводили приблизительно 1X10<sup>6</sup> трансгенных T-клеток OT-1, которые подвергали следующим процедурам. Сначала первичные спленоциты OT-1 обрабатывали 10 нм пептида SIINFEKL или гранулами с покрытием антителами к CD3/к CD28. Через 2 дня клетки промывали и переносили в культуральную среду с IL-2, IL-7 и IL-15 (все в концентрации 5 нг/мл) еще на 3 дня. В других вариантах осуществления необработанные OT-1 CD8 T-клетки выделяли для переноса. Перед переносом клетки OT-1 обрабатывали ДМСО (контрольная среда-носитель) или ингибитором RTPN2 в течение 1 ч и промывали в PBS два раза перед введением.

Испытуемые группы разделяли следующим образом: только опухоль, опухоль+ДМСО, обработанная OT-1, опухоль+ингибитор RTPN2, обработанная OT-1. Каждая группа может включать 8 мышей для 2 исследуемых временных точек. Для оценки

эффективности *in vivo* объем опухоли измеряли 3 раза в неделю с помощью штангенциркуля в различные временные точки после введения ОТ-1. Кроме того, на 7-й день первую группу мышей умерщвляли, чтобы сравнить иммунную активацию и инфильтрацию как во вторичной лимфоидной ткани, так и в опухолях, с помощью окрашивания их на маркеры, включая без ограничения CD4, CD8, CD25, CD69, CD44, CD62L, TCF1, TOX, TIM3, PD1. Численность и состояние активации иммунных клеток определяли с помощью проточной цитометрии. Ожидали, что результаты продемонстрируют, что временная обработка RTPN2 достаточна для усиления противоопухолевого уничтожения, о чем свидетельствовало (а) уменьшение объема опухоли и/или (б) увеличение количества активированных Т-клеток в селезенке, лимфатических узлах и/или в опухоли.

**Пример 9:** Анализ сдвига подвижности для определения активности ингибиторов RTPN2

Активность соединения можно определить с помощью RTPN2 в ферментативной реакции *in vitro*. Ферментативный анализ, который использовали для определения активности, может представлять собой анализ сдвига подвижности с применением считывающего устройства LabChip EZ Reader от Caliper Life Sciences. Ферментативную реакцию проводили в аналитическом буфере (50 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM EGTA, 10 mM EDTA, 0,01% Tween® 20 и 2 mM DTT). Соединения наносили на белый 384-луночный планшет ProxiPlate™ (PerkinElmer, кат. № 6008289) с использованием разных концентраций Labcyte Echo (12 точек, разведение 1:3). Фермент (при 0,5 нМ) инкубировали с соединением в течение 10 минут при комнатной температуре. Потом в планшеты добавляли субстрат (последовательность зонда на основе фосфорилированного рецептора инсулина при 2 мкм и инкубировали еще 10 минут при комнатной температуре. В конце в планшеты добавляли раствор для гашения (вода и 4-бром-3-(2-оксо-2-пропоксиэтокси)-5-(3-{[1-(фенилметансульфонил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)тиофен-2-карбоновая кислота), после чего считывали их на устройстве EZ Reader (возбуждение на 488 нм, испускание на 530 нм) для измерения % превращения (количество фосфорилированного субстрата, которое было дефосфорилировано RTPN2). Каждый планшет содержал 100% контроля (ингибитор: 4-бром-3-(2-оксо-2-пропоксиэтокси)-5-(3-{[1-(фенилметансульфонил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)тиофен-2-карбоновая кислота) и 0% контроля (ДМСО), которые использовали для расчета % ингибирования. После этого % ингибирования использовали для расчета значений IC50.

**Пример 10:** Анализ сдвига подвижности (MSA) для определения активности ингибиторов RTPN1 (также известных как RTP1B)

Активность соединения можно определить с помощью полноразмерного белка RTPN1 в ферментативной реакции *in vitro*. Ферментативный анализ для определения активности может представлять собой анализ сдвига подвижности с применением считывающего устройства LabChip EZ Reader от Caliper Life Sciences. Ферментативную реакцию проводили в аналитическом буфере (50 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM EGTA, 10 mM

EDTA, 0,01% Tween® 20 и 2 mM DTT). Соединения наносили на белый 384-луночный планшет ProxiPlate™ (PerkinElmer, кат. № 6008289) с использованием разных концентраций (12 точек, разведение 1:3) и жидкостного манипулятора Labcyte Echo®. Фермент (при 0,5 нМ) инкубировали с соединением в течение 10 минут при комнатной температуре. Потом в планшеты добавляли субстрат (последовательность зонда на основе фосфорилированного рецептора инсулина 30 при 2 мкм и инкубировали еще 10 минут при комнатной температуре. В конце в планшеты добавляли раствор для гашения (вода и 4-бром-3-(2-оксо-2-пропоксиэтокси)-5-(3-{[1-(фенилметансульфонил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)тиофен-2-карбоновая кислота), после чего считывали их на устройстве EZ Reader (возбуждение на 488 нм, испускание на 530 нм) для измерения % превращения (количество фосфорилированного субстрата, которое было дефосфорилировано RTPN1). Каждый планшет содержал 100% контроля (ингибитор: 4-бром-3-(2-оксо-2-пропоксиэтокси)-5-(3-{[1-(фенилметансульфонил)пиперидин-4-ил]амино}фенил)тиофен-2-карбоновая кислота) и 0% контроля (ДМСО), которые использовали для расчета % ингибирования. После этого % ингибирования использовали для расчета значений IC50.

**Пример 11:** В16F10 IFN $\gamma$ -индуцированная активация МНС и ингибирование клеточного роста

Клетки меланомы мышей В16F10 (АТСС, кат. № CRL-6475, Manassas, VA) высевали при плотности 500 клеток на лунку в 384-луночный планшет с прозрачным дном в общий объем 25 мкл DMEM+10% FBS. Клетки оставляли для прикрепления в течение ночи при 37°C+5% CO<sub>2</sub>. На следующий день в половину планшета добавляли 12,5 мкл мышинового IFN $\gamma$  в концентрации 2 нг/мл до конечной аналитической концентрации 0,5 нг/мл IFN $\gamma$ . В оставшуюся часть планшета добавляли только среду (12,5 мкл DMEM+10% FBS). Соединения, ресуспендированные в ДМСО при 100 мМ, разводили в ДМСО в диапазоне от 100 мМ до 0,001 мМ, а также были включены только ДМСО-контроли. Разведенные растворы соединения/ДМСО далее разводили 1:250 в DMEM+10% FBS и 12,5 мкл этих разведенных растворов добавляли в трех повторностях к клеткам с IFN $\gamma$  или без него. Конечные концентрации соединения находились в диапазоне от 100 мкМ до 0,001 мкМ с конечной концентрацией ДМСО 0,1%. Внешний 2-луночный периметр планшета не использовали. Планшет загружали в систему для анализа живых клеток IncuCyte® S3 (Essen Bioscience-Sartorius, Ann Arbor, MI), поддерживали в инкубаторе при 37°C+5% CO<sub>2</sub>, оставляли для достижения равновесия в течение 2 часов и визуализировали каждые 6 часов в течение 5 дней. Измеряли конфлюэнтность в динамике по времени для разведенных растворов соединения в присутствии или отсутствие IFN $\gamma$ . Значения ингибирования роста получали, если контроль «ДМСО/без IFN $\gamma$ » достигал конфлюэнтности >95%. В эти моменты времени процент ингибирования роста для каждого соединения в указанной концентрации рассчитывали относительно контроля «ДМСО/с IFN $\gamma$ ». В эти же моменты времени с помощью проточной цитометрии оценивали активацию МНС. Ожидается, что соединения, ингибирующие RTPN2, будут увеличивать уровни МНС дозозависимым образом.

**Пример 12:** Активация и функция Т-клеток

Пан Т-клетки выделяли из спленоцитов C57BL6. Выделенные Т-клетки (50 000 клеток/лунка в 96-луночном планшете с плоским дном) культивировали в среде RPMI 1640, дополненной 10% FBS, 50 нМ 2-меркаптоэтанола, 100 Е/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина, и инкубировали с указанной концентрацией соединения или ДМСО в двух повторностях. Через 1 час добавляли активатор мышинных Т-клеток CD3/CD28 Dynabeads в соотношении 1:5 гранул к клеткам, чтобы стимулировать Т-клетки в течение 2 или 3 дней, как указано ниже. В качестве альтернативы, антитела к CD3 и CD28 связывали с планшетом для стимуляции. Т-клетки с соединением или без него инкубировали в отсутствие гранул активатора Т-клеток (только среда) в качестве контроля. Через 2 дня стимуляции статус активации Т-клеток оценивали методом проточной цитометрии. Т-клетки сначала подвергали воздействию фиксируемого красителя для определения жизнеспособности Zombie Violet™ для исключения мертвых клеток, промывали и после этого окрашивали BUV805-мечеными антителами к CD8, APC-R700 мечеными антителами к CD25 и PE мечеными антителами к CD69. После окрашивания клетки фиксировали 2% параформальдегидом и получали данные на проточном цитометре BD LSRFortessa™ X-20 с использованием программного обеспечения BD FACSDiva™, после чего проводили анализ данных. Мертвые клетки исключали, а частоты активированных CD8 Т-клеток представляли как частоты CD25+ или CD69+ клеток в популяции CD8+. Уровень экспрессии CD25 и CD69 указывал на статус активации клеток в расчете на клетку, и его оценивали по средней интенсивности флуоресценции (MFI) CD25 и CD69. Через 3 дня стимуляции собирали супернатанты и оценивали IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  в супернатантах с использованием анализа MSD V-plex (Meso Scale Discovery, Rockville, MD).

**Пример 13:** Эффективность соединений *in vivo* в моделях опухолей MC38 и B16F10  
Инокуляция опухолевых клеток и обработка.

Клетки выращивали до 3 пассажа *in vitro*. Всего  $1 \times 10^5$  жизнеспособных клеток MC-38 или B16F10 инокулировали подкожно в правый бок самок мышей C57Bl/6 (7-12 недель) на день 0. Объем инъекции составлял 0,1 мл и состоял из 1:1 смеси S-MEM и Matrigel® (Corning, NY, USA). Опухоли достигали необходимого размера на день 14, а мыши обладали средним весом тела ~ 21 г. Средний объем опухолей (TV) во время достижения необходимого размера составлял приблизительно  $116 \pm 8$  мм<sup>3</sup>. После достижения необходимого размера на тот же день начинали обработку. Дозирование мышей проводили ежедневно или дважды в день.

Объем опухолей рассчитывали три раза в неделю. Измерения длины (L) и ширины (W) опухолей проводили с помощью электронного циркуля, а объем рассчитывали по следующему уравнению:  $V=L \times W^2/2$  с использованием Study Director версии 3.1.399.22 (Studylog Systems, Inc, CA, USA). Мышей умерщвляли, если объем опухолей составлял  $\leq 3000$  мм<sup>3</sup> или появлялись изъязвления на коже. Ингибирование роста опухолей (TGI) рассчитывали как  $TGI=1-(\text{средний момент времени TV (обработка)}/\text{средний момент времени TV (среда-носитель)})$  для каждого момента времени, когда измеряли объем

опухолей. Представленное значение TGIMax представляет собой наибольшее значение TGI для любой временной точки, в которой собирали объемы опухолей для данной группы обработки. Если требуется, приблизительно на 7-й день первую группу мышей умерщвляли для сравнения иммунной активации и инфильтрации как во вторичной лимфоидной ткани, так и в опухолях, с помощью окрашивания их на маркеры, включая без ограничения CD4, CD8, CD25, CD69, CD44, CD62L, TCF1, TOX, TIM3, PD1. Численность и состояние активации иммунных клеток определяли с помощью проточной цитометрии.

*Анализ pSTAT5 методом проточной цитометрии в цельной крови мышей*

Цельную кровь набирали в покрытые порошком EDTA пробирки путем пункции сердца у мышей на день 7 дозирования указанным соединением. 100 мкл цельной крови стимулировали 100 нг/мл мышинового IL-2 в течение 20 минут при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. После стимуляции добавляли 1,8 мл предварительно нагретого буфера для лизиса/фиксации BD Phosflow в течение 20 минут при 37°C. Клетки дважды промывали буфером FACS (PBS Дульбекко с 0,2% BSA) и инкубировали в течение 30 минут на льду в холодном буфере Perm Buffer III. Клетки промывали буфером FACS, ресуспендировали в 50 мкл буфера FACS с антителами, и окрашивали в течение 3 часов при комнатной температуре при аккуратном встряхивании. Добавленные антитела представляют собой комбинацию следующего: антитело к CD3- AF647, клон 145-2C11; антитело к CD4-FITC, клон GK1.5; антитело к pSTAT5 (pY694)-PE, клон 47; антитело к CD45-BUV395, клон 30-F11. После окрашивания клетки дважды промывали буфером FACS и получали данные по образцам на проточном цитометре BD LSRFortessa™ X20 (BD Biosciences, San Jose, CA), которые анализировали с помощью программного обеспечения FLOWJO V10 (FlowJo, Ashland, OR). Среднюю интенсивность флуоресценции (MFI) pSTAT5 в качестве показателя количества фосфорилированного STAT5 в популяции CD3<sup>+</sup> Т-клеток представляли как кратность изменения для обработанных соединениями групп животных по сравнению с обработанными средой-носителем.

*Анализ методом проточной цитометрии окрашивания CD8 Т-клеток гранзимом В в селезенке мышей.*

Мышей умерщвляли на день 7 дозирования соединения и извлекали селезенки. Селезенки отделяли, эритроциты лизировали и получали суспензии отдельных клеток. Спленоциты окрашивали с помощью фиксируемого набора для определения жизнеспособности Zombie UV™, разведенном в PBS Дульбекко, в течение 10 минут при комнатной температуре, чтобы исключить мертвые клетки, с последующим окрашиванием в отношении поверхностных маркеров в течение 45 минут на льду с применением следующих антител для проточной цитометрии, разведенных в подвижном буфере autoMACS® (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany): Brilliant Violet 510-меченное антитело к CD45, Brilliant Ultraviolet 395-меченное антитело к CD3, Brilliant Violet 786-меченное антитело к CD4, APC/Cy7-меченное антитело к CD8. Клетки дважды промывали подвижным буфером autoMACS®, пермеабелизировали буфером для фиксации/пермеабелизации (FoxP3/Transcription Factor Staining Buffer Set) и проводили

внутриклеточное окрашивание PE-меченным антителом против гранзима В, разведенным в буфере для пермеабилзации (FoxP3/Transcription Factor Staining Buffer Set), в течение 1 часа на льду. После окрашивания клетки дважды промывали подвижным буфером autoMACS® и получали данные по образцам на проточном цитометре BD LSRFortessa™ X20 (BD Biosciences, San Jose, CA), которые анализировали с помощью программного обеспечения FLOWJo V10 (FlowJo, Ashland, OR).

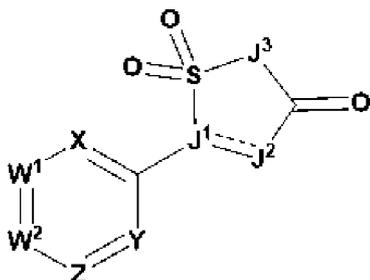
*Измерение цитокинов в плазме мышей*

Цельную кровь отбирали в гепарин натрия путем пункции сердца у мышей на 7-й день после приема соединения, а плазму готовили путем центрифугирования. Цитокины в плазме измеряли с помощью Th1/Th2 Cytokine & Chemokine 20-Plex Mouse ProcartaPlex™, панель 1 (Invitrogen, Карлсбад, Калифорния). Уровни IP10 выражены в кратном изменении по сравнению с контрольной группой животных.

Хотя предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения были показаны и описаны в данном документе, специалистам в данной области техники будет очевидно, что такие варианты осуществления представлены только в качестве примера. Множество вариаций, изменений и замен будут очевидны специалистам в данной области техники без отхода от объема и сущности настоящего изобретения. Следует понимать, что различные альтернативные варианты осуществления настоящего изобретения, описанные в данном документе, могут применяться при практическом осуществлении настоящего изобретения. Предполагается, что нижеследующая формула настоящего изобретения определяет объем настоящего изобретения, и что таким образом охватываются способы и структуры в пределах объема данной формулы изобретения и их эквивалентов.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (I);

где:

или:

- 1)  $W^1$  представляет собой  $C(R^1)$  и  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$  или N; или
- 2)  $W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$  или N и  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ ;

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{1a}$  выбран из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

$R^{2a}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

X представляет собой N или  $C(R^3)$ ;

Y представляет собой N или  $C(R^4)$ ;

Z представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

$R^3$  выбран из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ , -



$_{10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ ;

$R^9$  и  $R^{9a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ; или  $R^9$  и  $R^{9a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ;

$R^{10}$  и  $R^{10a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-R^{16}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{12})(R^{16})$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ; или  $R^{10}$  и  $R^{10a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20k}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20l}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где

$C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20m}$ ;

каждый  $R^{16}$  независимо выбран из  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$  и  $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ ; где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ; или  $-C_{1-6}$ алкилен- $OC(O)-R^{16c}$ , где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ;

каждый  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

$R^{16c}$  представляет собой галоген,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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,  $C_{1-9}$ гетероарил,  $-CH_2-C_{1-9}$ гетероарил,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

каждый  $R^{20a}$ ,  $R^{20b}$ ,  $R^{20c}$ ,  $R^{20d}$ ,  $R^{20e}$ ,  $R^{20f}$ ,  $R^{20h}$ ,  $R^{20i}$ ,  $R^{20j}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$ ,  $R^{20m}$ ,  $R^{20n}$  и  $R^{20o}$  независимо выбран из оксо,  $-CN$ , галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ 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;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{24}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{25}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ;

каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

==== обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой  $C(R^3)$ .

3. Соединение по любому из пп. 1-2 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой  $C(R^4)$ .

4. Соединение по любому из пп. 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой  $C(R^5)$ .

5. Соединение по любому из пп. 1 и 3-4 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где X представляет собой N.

6. Соединение по любому из пп. 1-2 и 4-5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Y представляет собой N.

7. Соединение по любому из пп. 1-3 и 5-6 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где Z представляет собой N.

8. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $W^1$  представляет собой  $C(R^1)$ .

9. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $W^1$  представляет собой  $C(R^{1a})$ .

10. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $W^2$  представляет собой  $C(R^{2a})$ .

11. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или

сольват, где  $W^2$  представляет собой  $C(R^2)$ .

12. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $W^1$  представляет собой N.

13. Соединение по любому из пп. 1-7 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $W^2$  представляет собой N.

14. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $J^2$  представляет собой  $CH_2$ .

15. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $J^2$  представляет собой C(H).

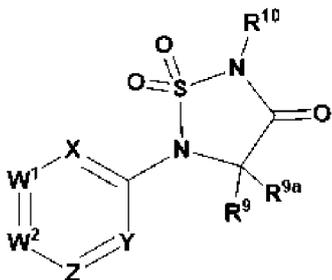
16. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $J^3$  представляет собой N(H).

17. Соединение по любому из пп. 1-15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $J^3$  представляет собой  $C(R^{10})(R^{10a})$ .

18. Соединение по п. 17 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $J^3$  представляет собой  $CH(R^{10})$ .

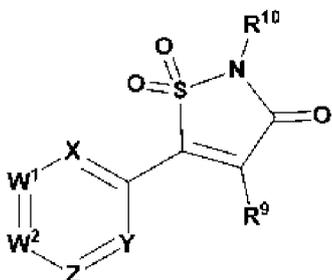
19. Соединение по п. 18 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^{10}$  представляет собой водород.

20. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризующееся структурой формулы (Ia):



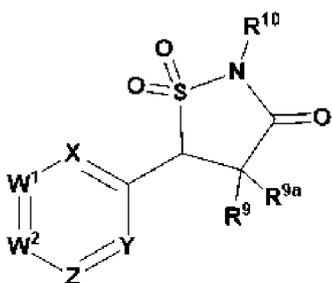
Формула (Ia).

21. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризующееся структурой формулы (Ib):



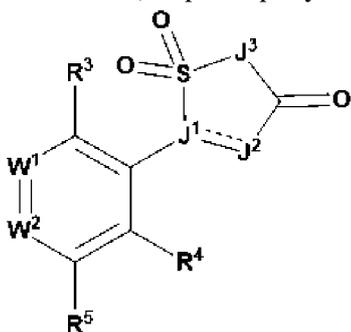
Формула (Ib).

22. Соединение по любому из пп. 1-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризующееся структурой формулы (Ic):



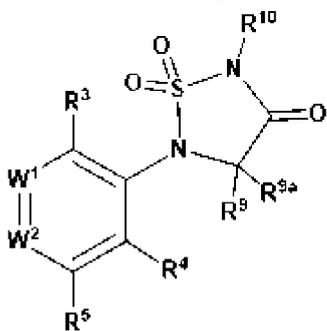
Формула (Ic).

23. Соединение по любому из пп. 1-4 и 8-13 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризующееся формулой:



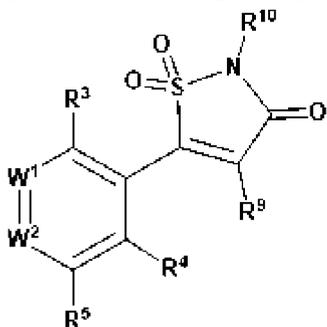
Формула (II);

24. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризующееся структурой формулы (IIIa):



Формула (IIIa).

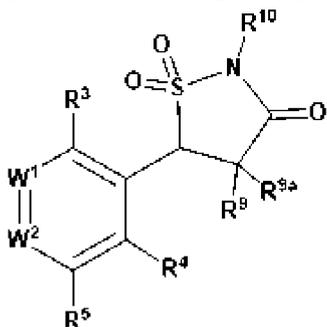
25. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, характеризующееся структурой формулы (IIIb):



Формула (IIIb).

26. Соединение по п. 23 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват,

характеризующееся структурой формулы (IIc):



Формула (IIc).

27. Соединение по любому из пп. 1-5 и 7-26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^4$  выбран из галогена,  $-OR^{12}$  и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $R^{20d}$ .

28. Соединение по любому из пп. 1-5 и 7-26 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^4$  представляет собой  $-OH$ .

29. Соединение по любому из пп. 1-6 и 8-28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^5$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20e}$ .

30. Соединение по любому из пп. 1-6 и 8-28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^5$  выбран из водорода, галогена и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $R^{20e}$ .

31. Соединение по любому из пп. 1-6 и 8-28 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^5$  представляет собой водород.

32. Соединение по любому из пп. 1-4 и 6-30 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^3$  выбран из галогена и  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним, двумя или тремя  $R^{20c}$ .

33. Соединение по любому из пп. 1-4 и 6-30 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^3$  представляет собой галоген.

34. Соединение по любому из пп. 1-4 и 6-30 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^3$  представляет собой F.

35. Соединение по любому из пп. 1-4 и 6-30 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^3$  представляет собой Cl.

36. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо

выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S; и

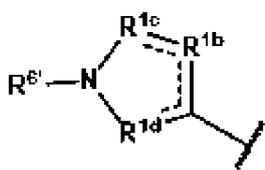
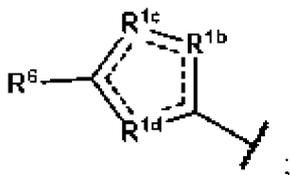
$R^2$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила,  $C_{7-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный частично ненасыщенный гетероциклоалкил, 6-12-членный насыщенный гетероциклоалкил,  $C_{7-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного частично ненасыщенного гетероциклоалкила, 6-12-членного насыщенного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из C, N, O и S.

37. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

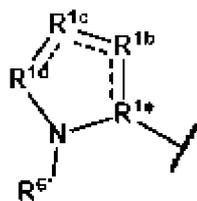
$R^1$  выбран из триазиолила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила и триазинила, где триазиолил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил и триазинил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ ; и

$R^2$  выбран из триазиолила, пиразолила, пирролила, имидазолила, фенила, пиридила, пиримидинила, пиридазинила, пиразинила и триазинила, где триазиолил, пиразолил, пирролил, имидазолил, фенил, пиридил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил и триазинил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ .

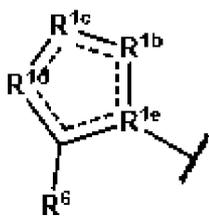
38. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^1$  представляет собой



где  $R^{1c}$  не представляет собой N или  $N(R^{6c''})$ , где  $R^{1b}$  представляет собой  $C(R^{6b})$  и  $R^{1d}$  представляет собой  $C(R^{6d})$ ;



где  $R^1$  не представляет собой замещенный пирролил;



где R<sup>1</sup> не представляет собой замещенный имидазолил, где R<sup>1d</sup> и R<sup>1e</sup> не представляют собой N; или

фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>;

R<sup>1b</sup> представляет собой O, S, N, N(R<sup>6b''</sup>), C(R<sup>6b</sup>) или C(R<sup>6b</sup>)(R<sup>6b'</sup>);

R<sup>1c</sup> представляет собой O, S, N, N(R<sup>6c''</sup>), C(R<sup>6c</sup>) или C(R<sup>6c</sup>)(R<sup>6c'</sup>);

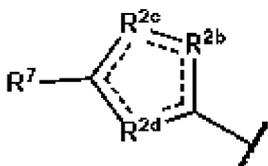
R<sup>1d</sup> представляет собой O, S, N, N(R<sup>6d''</sup>), C(R<sup>6d</sup>) или C(R<sup>6d</sup>)(R<sup>6d'</sup>);

R<sup>1e</sup> представляет собой N или C(R<sup>6e</sup>);

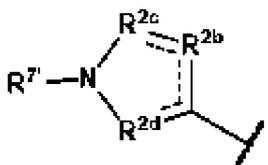
R<sup>6b</sup>, R<sup>6b'</sup>, R<sup>6c</sup>, R<sup>6c'</sup>, R<sup>6d</sup>, R<sup>6d'</sup> и R<sup>6e</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

R<sup>6b''</sup>, R<sup>6c''</sup> и R<sup>6d''</sup> независимо выбраны из водорода, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>арила, C<sub>1-9</sub>гетероарила, OR<sup>12</sup>, -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>2-9</sub>гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>арил и C<sub>1-9</sub>гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

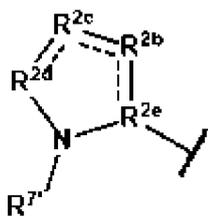
R<sup>2</sup> представляет собой



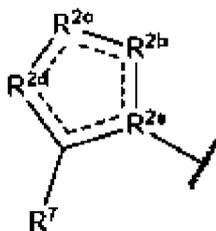
где R<sup>2</sup> не представляет собой замещенный имидазолил, где R<sup>2c</sup> и R<sup>2d</sup> представляют собой N;



где R<sup>2</sup> не представляет собой замещенный пиразолил или пирролил;



где  $R^2$  не представляет собой замещенный пирролил или имидазолил;



где  $R^2$  не представляет собой замещенный имидазолил, где  $R^{2d}$  и  $R^{2e}$  представляют собой N или  $R^{2b}$  и  $R^{2d}$  представляют собой N или NH; или

фторзамещенный пиразолил, необязательно дополнительно замещенный одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ ;

$R^{2b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7b'})$ ,  $C(R^{7b})$  или  $C(R^{7b})(R^{7b'})$ ;

$R^{2c}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7c'})$ ,  $C(R^{7c})$  или  $C(R^{7c})(R^{7c'})$ ;

$R^{2d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7d'})$ ,  $C(R^{7d})$  или  $C(R^{7d})(R^{7d'})$ ;

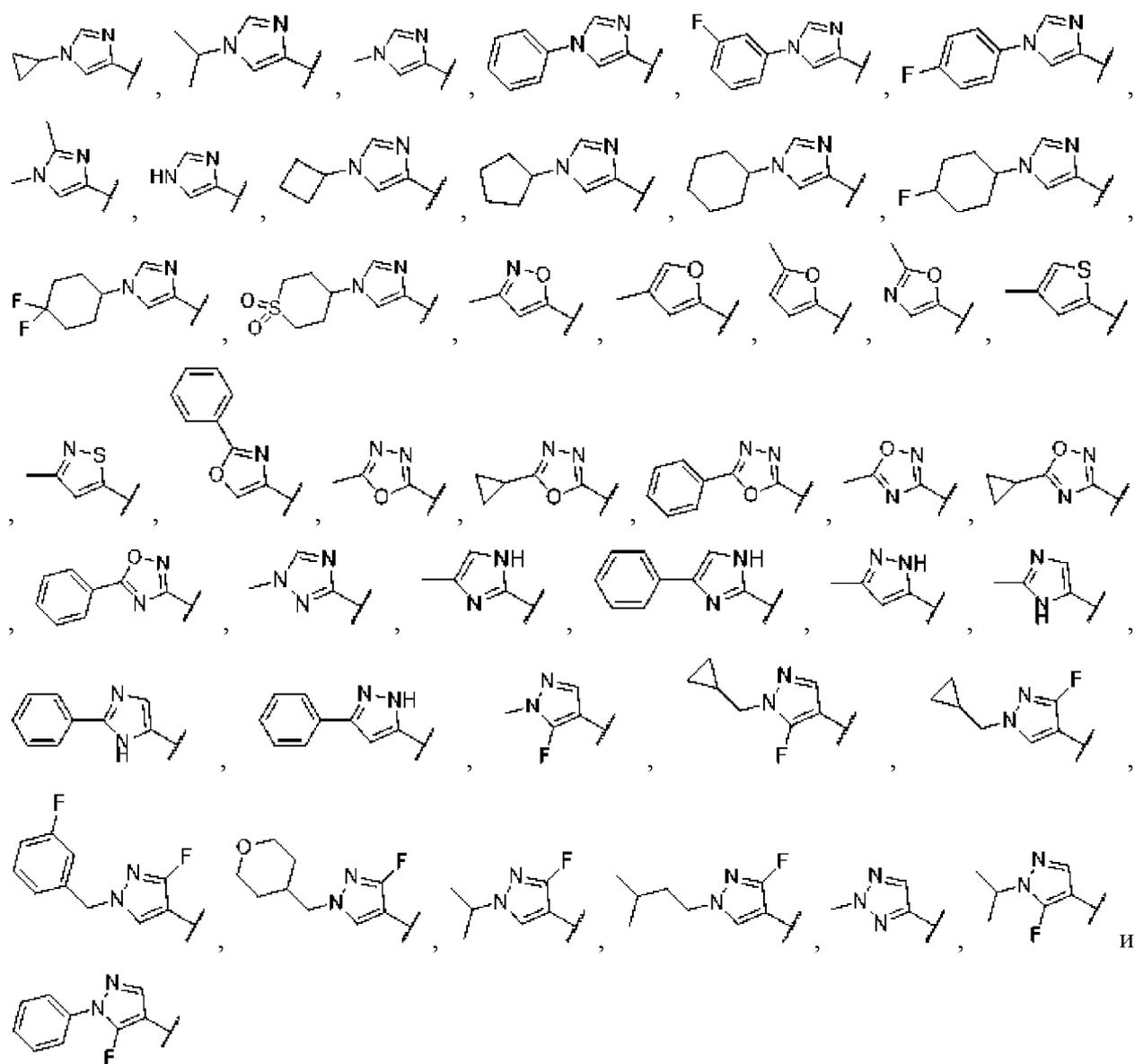
$R^{2e}$  представляет собой N или  $C(R^{7e})$ ;

$R^{7b}$ ,  $R^{7b'}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7c'}$ ,  $R^{7d}$ ,  $R^{7d'}$  и  $R^{7e}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

$R^{7b'}$ ,  $R^{7c'}$  и  $R^{7d'}$  независимо выбраны из водорода, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ; и

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$





42. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^1$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ ; и

$R^2$  выбран из бициклического  $C_{4-12}$ циклоалкила, бициклического  $C_{2-11}$ гетероциклоалкила, бициклического  $C_{7-12}$ арила и бициклического  $C_{1-12}$ гетероарила, где бициклический  $C_{4-12}$ циклоалкил, бициклический  $C_{2-11}$ гетероциклоалкил, бициклический  $C_{7-12}$ арил и бициклический  $C_{1-12}$ гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^7'$ .

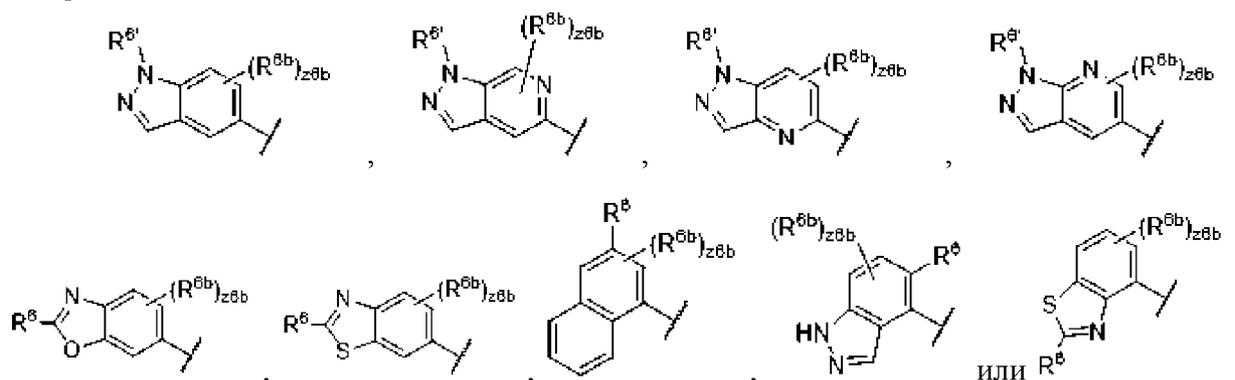
43. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^1$  выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила,

изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазолил, 7-азаиндазолил, 6-азаиндазолил, 5-азаиндазолил, 4-азаиндазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, нафтил, инденил, индолинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, 4-азаиндолил, 5-азаиндолил, 6-азаиндолил, 7-азаиндолил, пуринил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензо[б]тиофенил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ ; и

$R^2$  выбран из индазолила, 7-азаиндазолила, 6-азаиндазолила, 5-азаиндазолила, 4-азаиндазолила, бензоксазолила, бензтиазолила, нафтила, инденила, индолинила, индолила, изоиндолила, индолизинила, бензимидазолила, 4-азаиндолила, 5-азаиндолила, 6-азаиндолила, 7-азаиндолила, пуринила, бензофуранила, изобензофуранила, бензо[с]тиофенила, бензо[б]тиофенила, бензоизоксазолила, бензоизотиазолила, хинолинила, изохинолинила, хиноксалинила, фталазинила, хиназолинила, циннолинила, нафтиридинила, пиридо[3,2-d]пиримидинила, пиридо[4,3-d]пиримидинила, пиридо[3,4-d]пиразинила, пиридо[2,3-d]пиразинила и птеридинила, где индазолил, 7-азаиндазолил, 6-азаиндазолил, 5-азаиндазолил, 4-азаиндазолил, бензоксазолил, бензтиазолил, нафтил, инденил, индолинил, индолил, изоиндолил, индолизинил, бензимидазолил, 4-азаиндолил, 5-азаиндолил, 6-азаиндолил, 7-азаиндолил, пуринил, бензофуранил, изобензофуранил, бензо[с]тиофенил, бензо[б]тиофенил, бензоизоксазолил, бензоизотиазолил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, фталазинил, хиназолинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,2-d]пиримидинил, пиридо[4,3-d]пиримидинил, пиридо[3,4-d]пиразинил, пиридо[2,3-d]пиразинил и птеридинил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ .

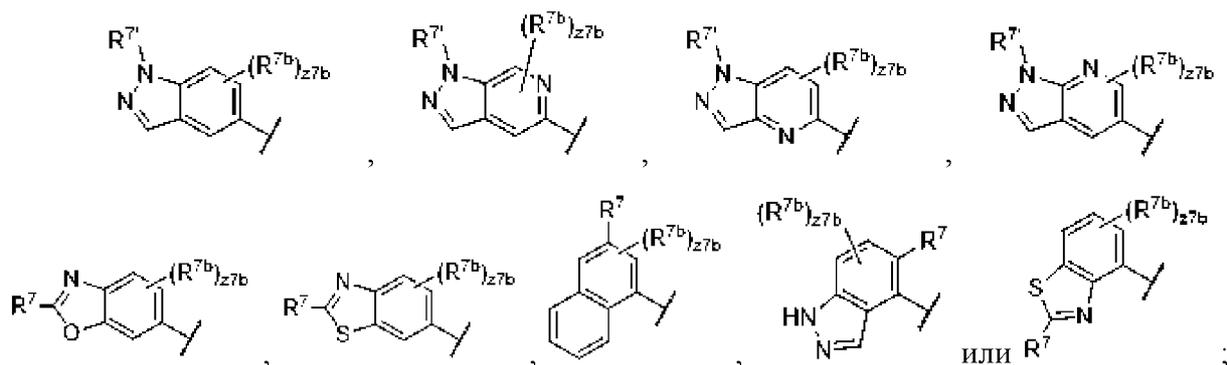
44. Соединение по п. 42 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^1$  представляет собой



$R^{6b}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$z6b$  представляет собой целое число от 0 до 4;

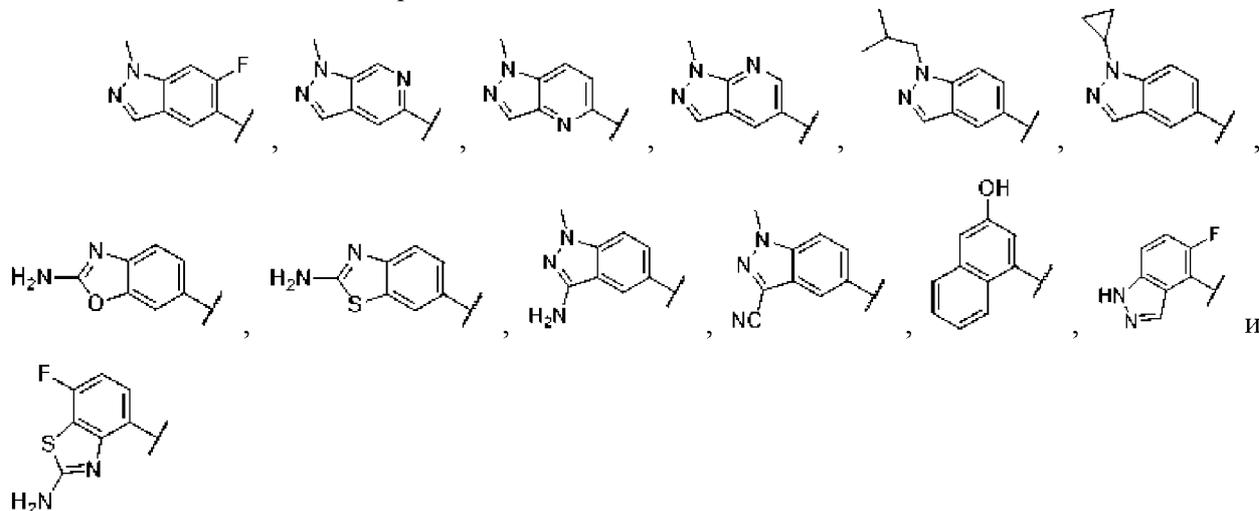
$R^2$  представляет собой



$R^{7b}$  независимо выбран из галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ; и

$z7b$  представляет собой целое число от 0 до 4;

45. Соединение по любому из пп. 1-35 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^1$  и  $R^2$  выбраны из:



46. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^{6'}$ ; и

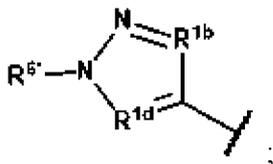
$R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^7$  и  $R^{7'}$ .

47. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^{6'}$ ; и

$R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^{7'}$ .

48. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^1$  представляет собой пиразолил, замещенный одним  $R^{6'}$ ; и  $R^2$  представляет собой пиразолил, замещенный одним  $R^{7'}$ .

49. Соединение по п. 34 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^1$  представляет собой



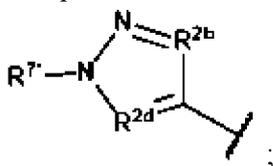
$R^{1b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6b'')$ ,  $C(R^{6b})$  или  $C(R^{6b})(R^{6b'})$ ;

$R^{1d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{6d'})$ ,  $C(R^{6d})$  или  $C(R^{6d})(R^{6d'})$ ;

$R^{6b}$ ,  $R^{6b'}$ ,  $R^{6d}$  и  $R^{6d'}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^{6b''}$  и  $R^{6d''}$  независимо выбраны из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20a}$ ;

$R^2$  представляет собой



$R^{2b}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7b'})$ ,  $C(R^{7b})$  или  $C(R^{7b})(R^{7b'})$ ;

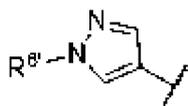
$R^{2d}$  представляет собой O, S, N,  $N(R^{7d'})$ ,  $C(R^{7d})$  или  $C(R^{7d})(R^{7d'})$ ;

$R^{7b}$ ,  $R^{7b'}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7d'}$  независимо выбраны из водорода, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

$R^{7b''}$  и  $R^{7d''}$  независимо выбраны из водорода, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ; и

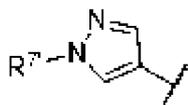
$R^6$  и  $R^7$  независимо выбраны из -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

50. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где



$R^1$  представляет собой

51. Соединение по п. 48 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где



$R^2$  представляет собой

52. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^6$  независимо выбран из галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ .

53. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^6$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$

6-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>-циклоалкил, C<sub>2-9</sub>-гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>-арил и C<sub>1-9</sub>-гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>.

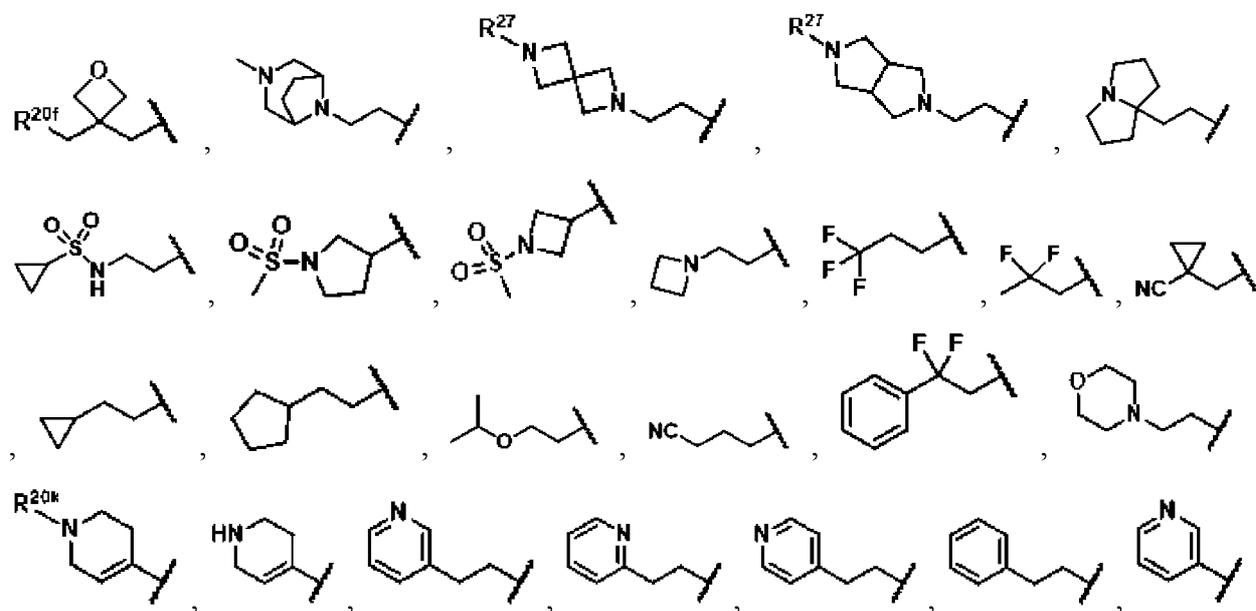
54. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>6'</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>2-6</sub>-алкенила, C<sub>2-6</sub>-алкинила, C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>-арила, C<sub>1-9</sub>-гетероарила, где C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>-циклоалкил, C<sub>2-9</sub>-гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>-арил и C<sub>1-9</sub>-гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>.

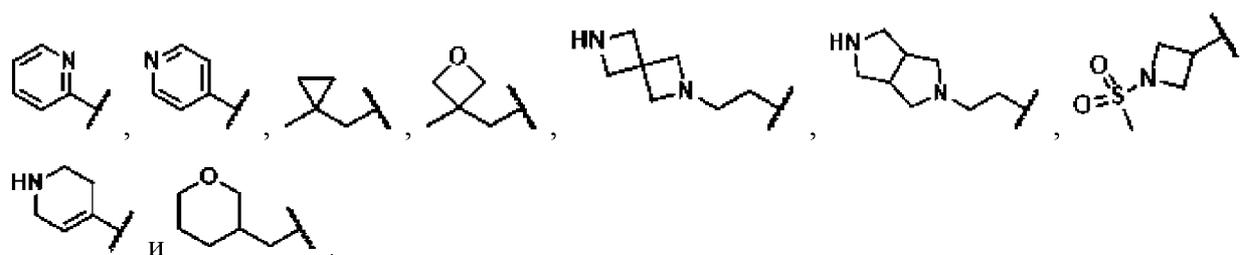
55. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>7</sup> независимо выбран из галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>2-6</sub>-алкенила, C<sub>2-6</sub>-алкинила, C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>-арила, C<sub>1-9</sub>-гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)R<sup>15</sup>, где C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>-циклоалкил, C<sub>2-9</sub>-гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>-арил и C<sub>1-9</sub>-гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>.

56. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>7</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>2-6</sub>-алкенила, C<sub>2-6</sub>-алкинила, C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>-арила, 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>3-10</sub>-циклоалкил, C<sub>2-9</sub>-гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>-арил и C<sub>1-9</sub>-гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>.

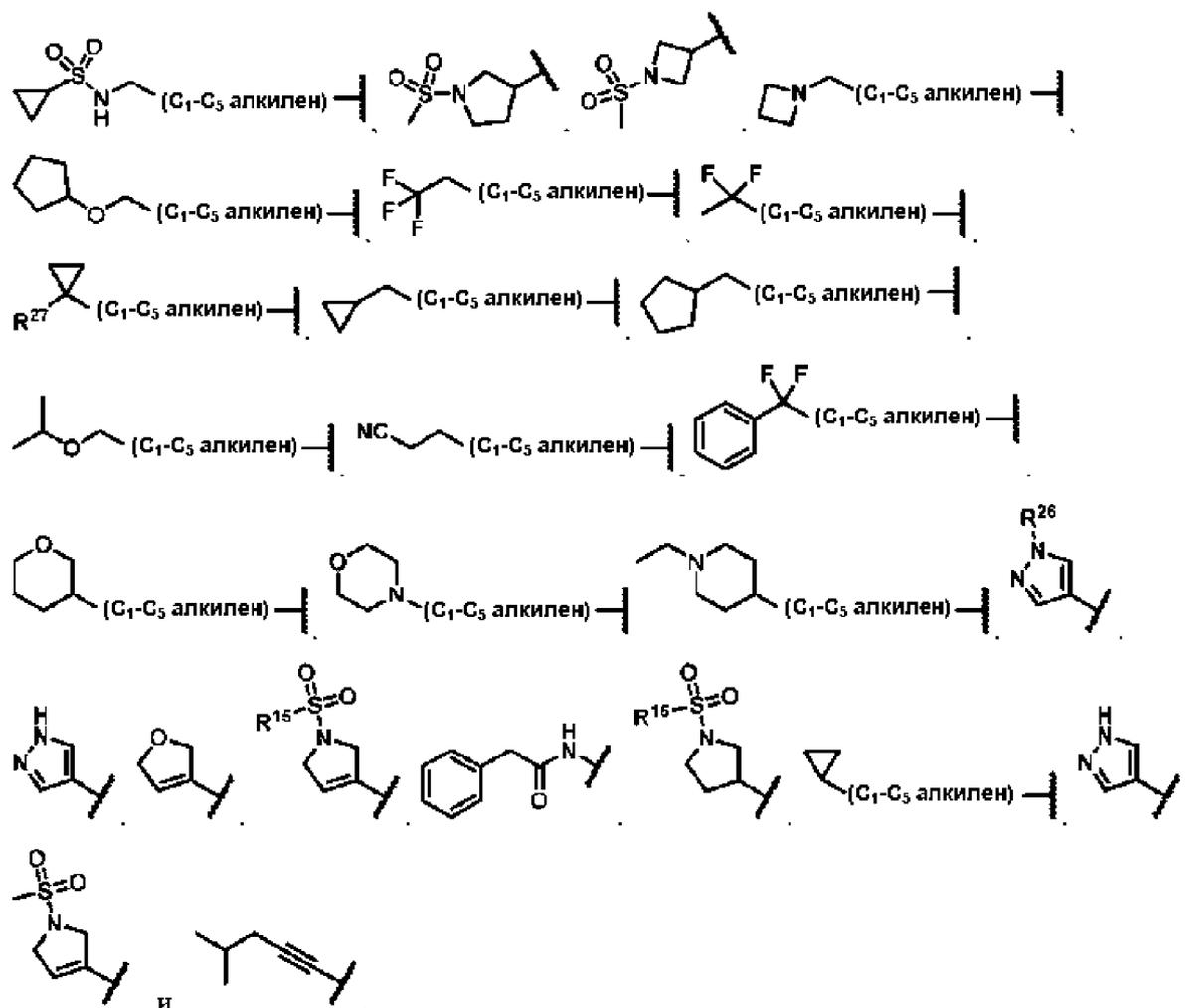
57. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>7'</sup> независимо выбран из C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>2-6</sub>-алкенила, C<sub>2-6</sub>-алкинила, C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>2-9</sub>-гетероциклоалкила, C<sub>6-10</sub>-арила, C<sub>1-9</sub>-гетероарила, где C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>-циклоалкил, C<sub>2-9</sub>-гетероциклоалкил, C<sub>6-10</sub>-арил и C<sub>1-9</sub>-гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>26</sup>.

58. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>7</sup> и R<sup>7'</sup> независимо выбраны из C<sub>1-6</sub>-алкила, ,

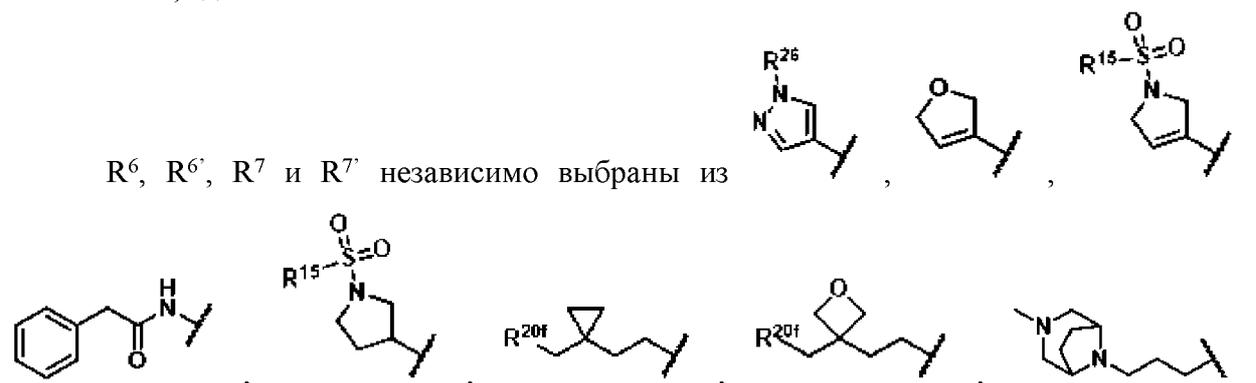


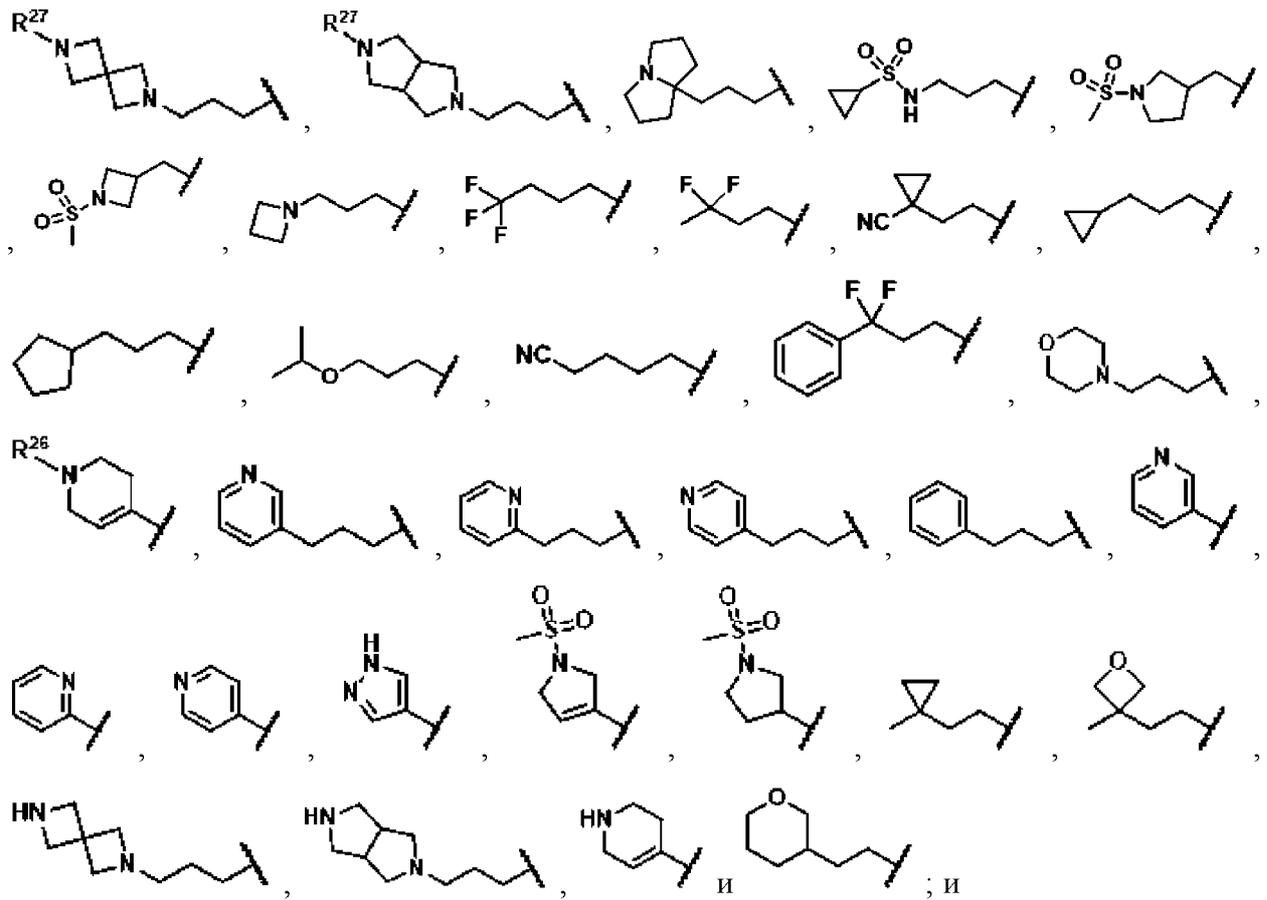


59. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $R^6$ ,  $R^6'$ ,  $R^7$  и  $R^7'$  независимо выбраны из



60. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

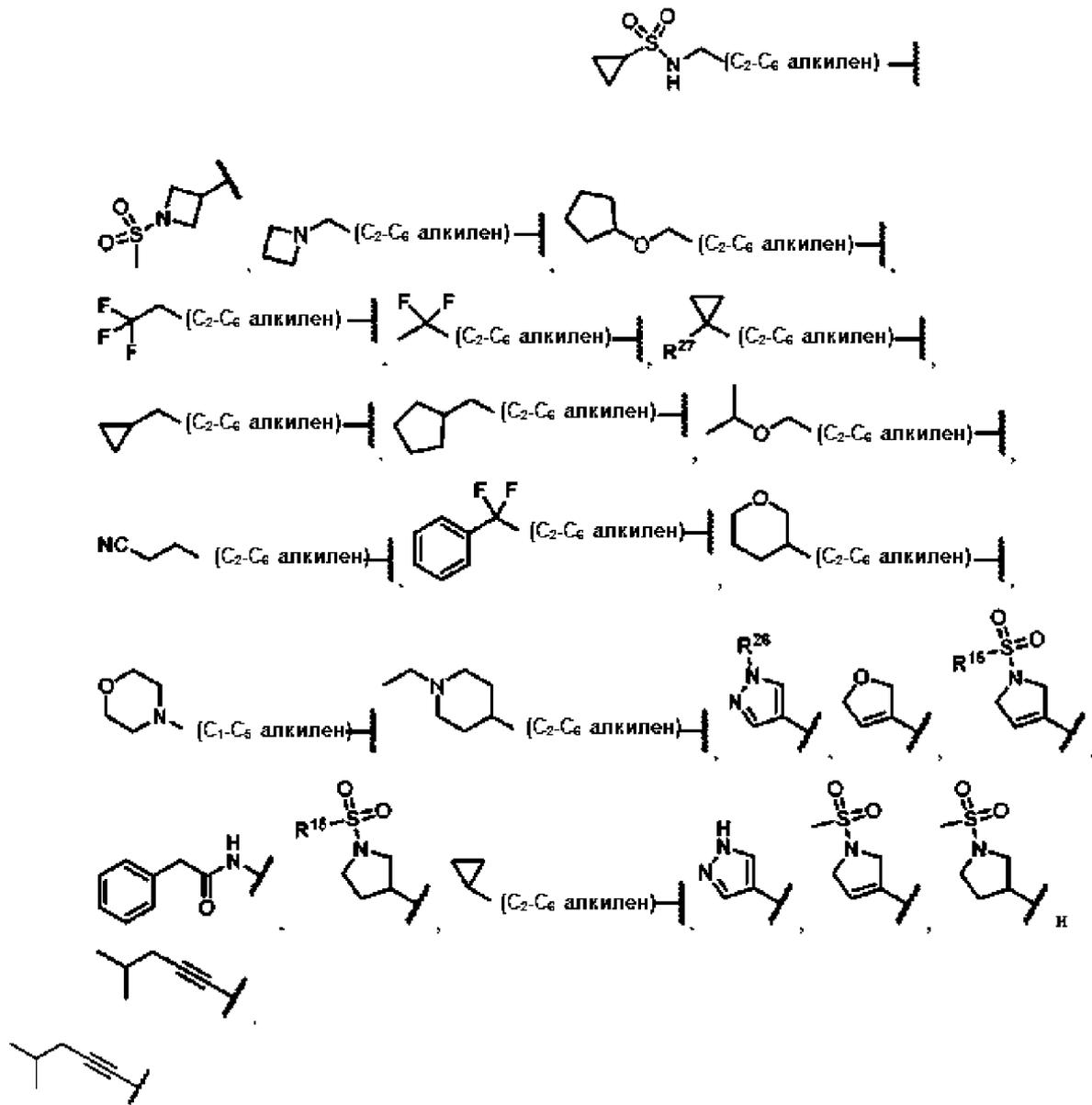




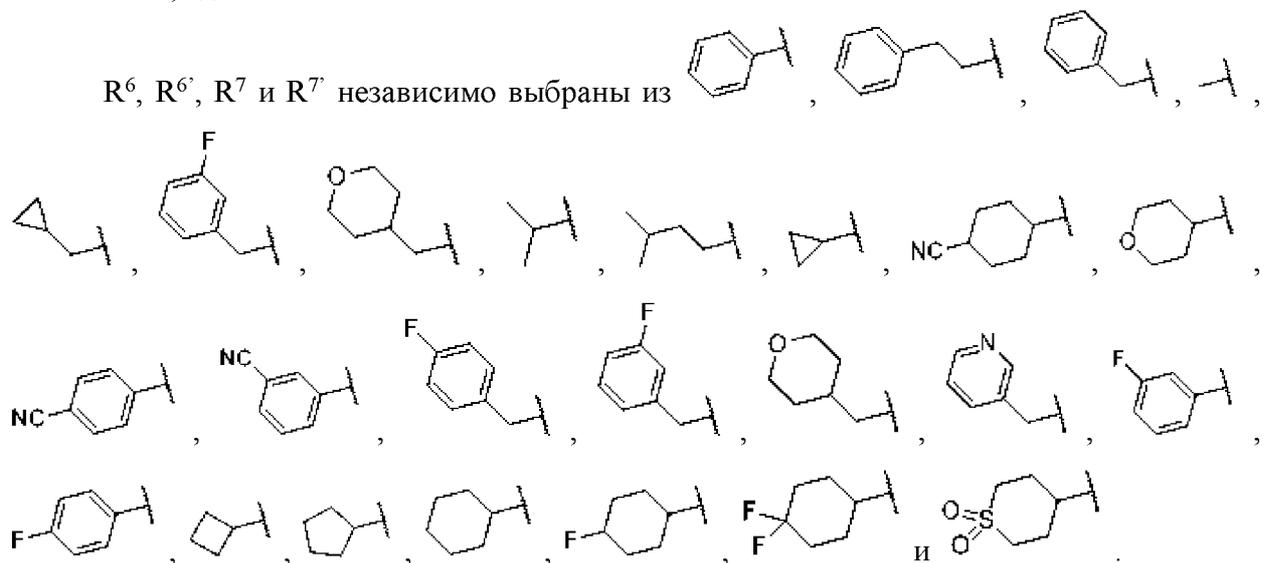
$R^{26}$  независимо выбран из водорода, галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ .

61. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где

$R^6$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  и  $R^7$  независимо выбраны из

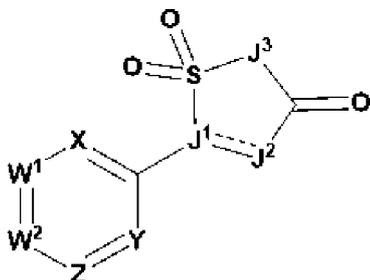


62. Соединение по любому из пп. 1-51 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где



63. Соединение по любому из пп. 1-62 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где по меньшей мере один из X, Y, Z, W<sup>1</sup> и W<sup>2</sup> представляет собой N.

64. Соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (III);

где:

или:

1) W<sup>1</sup> представляет собой C(R<sup>1</sup>) и W<sup>2</sup> представляет собой C(R<sup>2a</sup>) или N; или

2) W<sup>1</sup> представляет собой C(R<sup>1a</sup>) или N и W<sup>2</sup> представляет собой C(R<sup>2</sup>);

R<sup>1</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>5-12</sub>циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила, C<sub>6-12</sub>арила и 5-12-членного гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>5-12</sub>циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-12</sub>арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>6</sup> и R<sup>6'</sup>;

R<sup>1a</sup> выбран из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил и C<sub>2-6</sub>алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя R<sup>20a</sup>;

R<sup>2</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>5-12</sub>циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила, C<sub>6-12</sub>арила и 5-12-членного гетероарила, -OR<sup>12</sup>, -SR<sup>12</sup>, -N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)OR<sup>12</sup>, -OC(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)OR<sup>12</sup>, -N(R<sup>14</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)R<sup>15</sup>, -OC(O)R<sup>15</sup>, -C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -C(O)C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), S(=O)(=NH)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>C(O)N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), -CH<sub>2</sub>N(R<sup>14</sup>)C(O)R<sup>15</sup>, -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>R<sup>15</sup> и -CH<sub>2</sub>S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>12</sup>)(R<sup>13</sup>), где C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>5-12</sub>циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил, C<sub>6-12</sub>арил и 5-12-членный гетероарил необязательно замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из R<sup>7</sup> и R<sup>7'</sup>;

R<sup>2a</sup> независимо выбраны из водорода, галогена, -CN, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-</sub>

$_6$ алкинила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил и  $C_{2-6}$ алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20b}$ ;

X представляет собой N или  $C(R^3)$ ;

Y представляет собой N или  $C(R^4)$ ;

Z представляет собой N или  $C(R^5)$ ;

по меньшей мере один из  $W^1$ ,  $W^2$ , X, Y и Z представляет собой N;

$R^3$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20c}$ ;

$R^4$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20d}$ ;

$R^5$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20e}$ ;

каждый  $R^6$  и  $R^7$  независимо выбран из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

каждый  $R^{6'}$  и  $R^{7'}$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

$J^1$  представляет собой  $N$ ,  $C$  или  $C(R^8)$ ;

$J^2$  представляет собой  $N$ ,  $N(R^9)$ ,  $C(R^9)$ ,  $C(R^9)(R^{9a})$  или  $C(O)$ ;

$J^3$  представляет собой  $N(R^{10})$  или  $C(R^{10})(R^{10a})$ ;

$R^8$  выбран из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20h}$ ;

$R^9$  и  $R^{9a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20i}$ ; или  $R^9$  и  $R^{9a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ;

$R^{10}$  и  $R^{10a}$  независимо выбраны из водорода, галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-R^{16}$ ,  $-OR^{16}$ ,  $-N(R^{12})(R^{16})$ ,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ; или  $R^{10}$  и  $R^{10a}$  объединены с образованием  $C_{3-6}$ циклоалкила или  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила, где  $C_{3-6}$ циклоалкил и  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20j}$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,

$C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20k}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20l}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20m}$ ;

каждый  $R^{16}$  независимо выбран из  $-C_{1-6}$ алкилен- $OP(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$  и  $-P(O)(OR^{16a})(OR^{16b})$ ; где  $C_{1-6}$ алкилен необязательно замещен одним, двумя или тремя  $R^{20n}$ ;

каждый  $R^{16a}$  и  $R^{16b}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкил,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил,  $-CH_2-C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20o}$ ;

каждый  $R^{20a}$ ,  $R^{20b}$ ,  $R^{20c}$ ,  $R^{20d}$ ,  $R^{20e}$ ,  $R^{20f}$ ,  $R^{20h}$ ,  $R^{20i}$ ,  $R^{20j}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$ ,  $R^{20m}$ ,  $R^{20n}$  и  $R^{20o}$  независимо выбран из оксо,  $-CN$ , галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{22}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{23}$  независимо выбран из  $H$  и  $C_{1-6}$ алкила;

каждый  $R^{24}$  независимо выбран из H и  $C_{1-6}$ алкила;

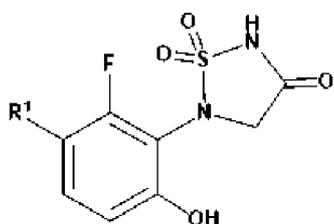
каждый  $R^{25}$  выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $R^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{27}$ ;

каждый  $R^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,  $S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20f}$ ;

==== обозначает одинарную или двойную связь, при которой все валентности удовлетворены.

65. Соединение формулы (II-d-1) или его фармацевтически приемлемая соль или сольват:



Формула (II-d-1),

где:

$R^1$  выбран из  $C_{5-12}$ циклоалкила, 5-12-членного гетероциклоалкила,  $C_{6-12}$ арила и 5-12-членного гетероарила, где  $C_{5-12}$ циклоалкил, 5-12-членный гетероциклоалкил,  $C_{6-12}$ арил и 5-12-членный гетероарил замещены одним или более заместителями, независимо выбранными из  $R^6$  и  $R^6'$ , где кольцевые гетероатомы 5-12-членного гетероциклоалкила и 5-12-членного гетероарила независимо выбраны из N, O и S;

каждый  $R^6$  независимо выбран из галогена, оксо, -CN,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-SR^{12}$ ,  $-N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(NR^{14})N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)OR^{12}$ ,  $-N(R^{14})S(O)_2R^{15}$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-S(O)_2R^{15}$ ,  $-S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ ,

$S(=O)(=NH)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

каждый  $R^{6'}$  независимо выбран из  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $C_{1-9}$ гетероарила,  $-OR^{12}$ ,  $-C(O)OR^{12}$ ,  $-OC(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)R^{15}$ ,  $-OC(O)R^{15}$ ,  $-C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2C(O)N(R^{12})(R^{13})$ ,  $-CH_2N(R^{14})C(O)R^{15}$ ,  $-CH_2S(O)_2R^{15}$  и  $-CH_2S(O)_2N(R^{12})(R^{13})$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{26}$ ;

каждый  $R^{12}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $-CH_2-C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила,  $-CH_2-C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20k}$ ;

каждый  $R^{13}$  независимо выбран из водорода,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила; или  $R^{12}$  и  $R^{13}$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют  $C_{2-9}$ гетероциклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним, двумя или тремя  $R^{20l}$ ;

каждый  $R^{14}$  независимо выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{1-6}$ галогеналкила;

каждый  $R^{15}$  независимо выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $C_{1-6}$ гетероалкила,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $C_{6-10}$ арила и  $C_{1-9}$ гетероарила, где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{1-6}$ гетероалкил,  $C_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $C_{6-10}$ арил и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $R^{20m}$ ;

каждый  $R^{20f}$ ,  $R^{20k}$ ,  $R^{20l}$  и  $R^{20m}$  независимо выбран из оксо,  $-CN$ , галогена,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{3-10}$ циклоалкила,  $-CH_2-C_{3-10}$ 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,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OCH_2C(O)OR^{22}$  и  $-OC(O)R^{25}$ , где  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{3-10}$ 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 и  $C_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, оксо,  $-CN$ ,  $C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или более  $R^{26}$ ,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C_{1-6}$ галогеналкокси,  $-OR^{21}$ ,  $-SR^{21}$ ,  $-N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)OR^{22}$ ,  $-C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-C(O)C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-OC(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)N(R^{22})(R^{23})$ ,  $-N(R^{24})C(O)OR^{25}$ ,  $-N(R^{24})C(O)R^{25}$ ,  $-N(R^{24})S(O)_2R^{25}$ ,  $-C(O)R^{25}$ ,  $-S(O)_2R^{25}$ ,  $-S(O)_2N(R^{22})(R^{23})$  и  $-OC(O)R^{25}$ ;

каждый  $R^{21}$  независимо выбран из  $H$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ галогеналкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$

$\text{C}_6$ алкинила,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $\text{R}^{22}$  независимо выбран из H,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{1-6}$ галогеналкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $\text{R}^{23}$  независимо выбран из H и  $\text{C}_{1-6}$ алкила;

каждый  $\text{R}^{24}$  независимо выбран из H и  $\text{C}_{1-6}$ алкила;

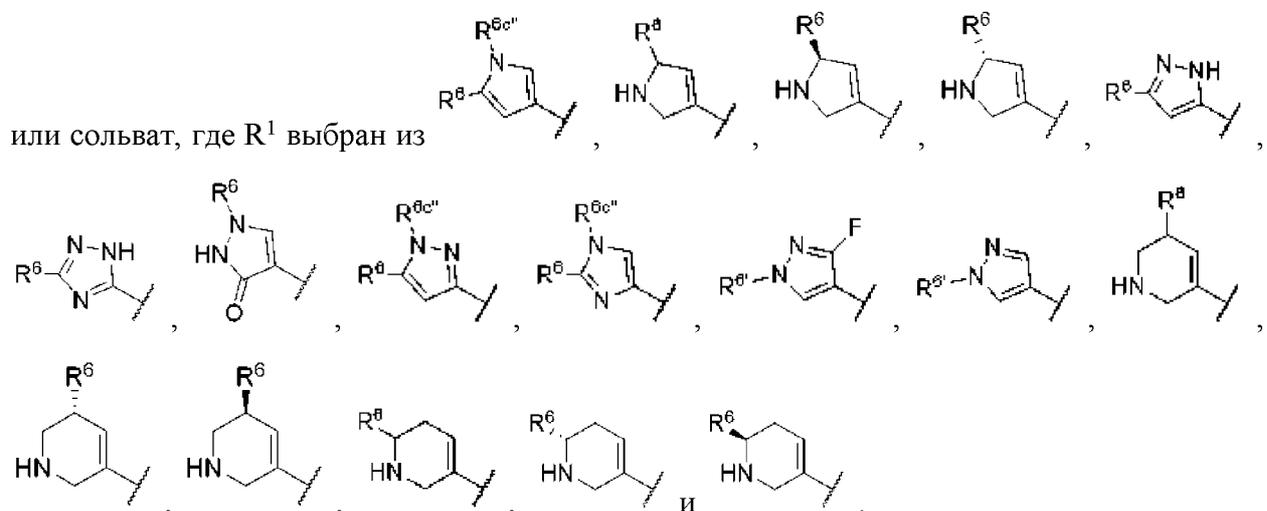
каждый  $\text{R}^{25}$  независимо выбран из  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{1-6}$ гетероалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила;

каждый  $\text{R}^{26}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{SR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $\text{S}(\text{=O})(\text{=NH})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$  и  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{27}$ ; и

каждый  $\text{R}^{27}$  независимо выбран из оксо, галогена, -CN,  $\text{C}_{1-6}$ алкила,  $\text{C}_{2-6}$ алкенила,  $\text{C}_{2-6}$ алкинила,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкила,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкила,  $\text{C}_{6-10}$ арила,  $\text{C}_{1-9}$ гетероарила,  $-\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{SR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $\text{S}(\text{=O})(\text{=NH})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ ,  $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$  и  $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{12})(\text{R}^{13})$ , где  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{2-9}$ гетероциклоалкил,  $\text{C}_{6-10}$ арил и  $\text{C}_{1-9}$ гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя  $\text{R}^{20f}$ .

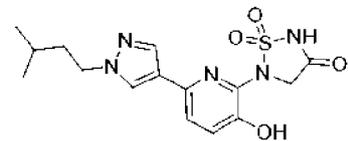
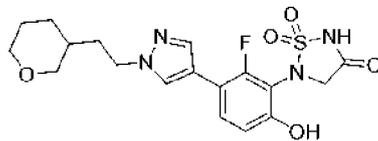
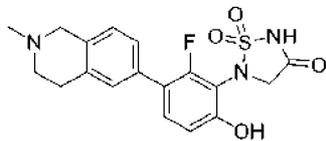
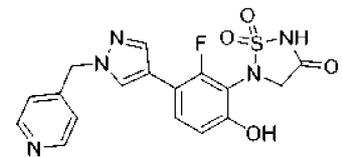
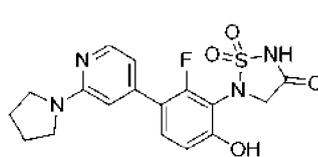
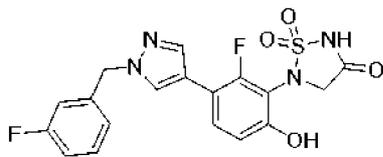
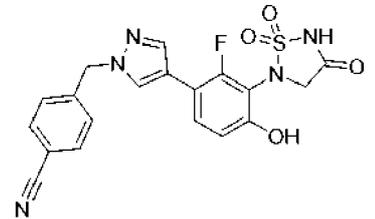
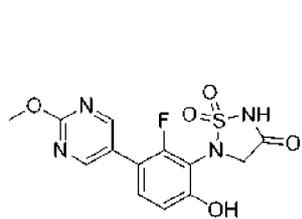
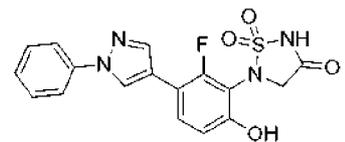
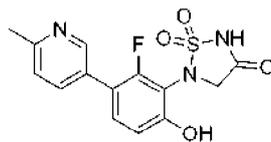
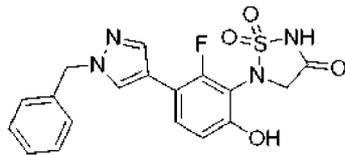
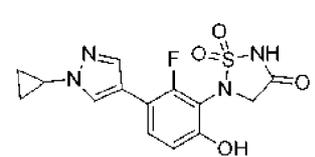
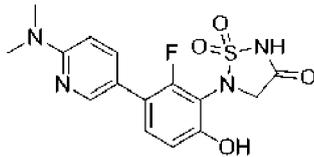
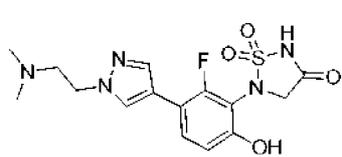
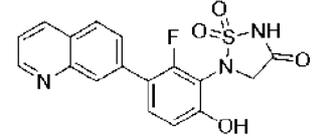
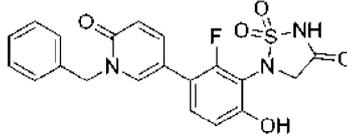
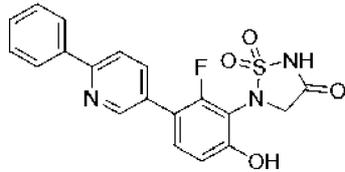
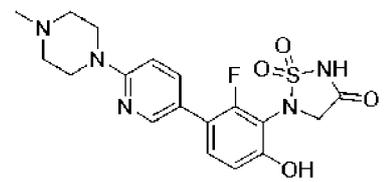
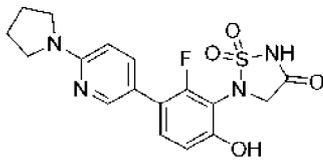
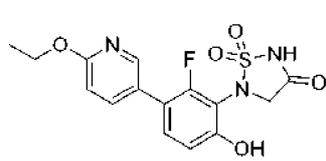
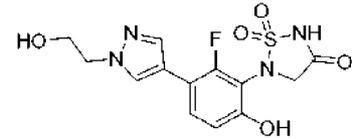
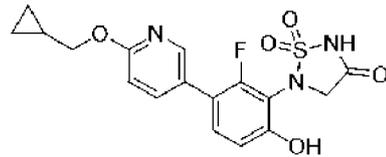
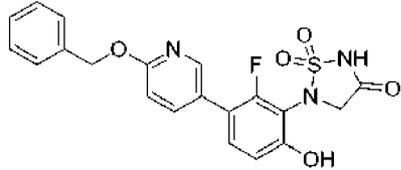
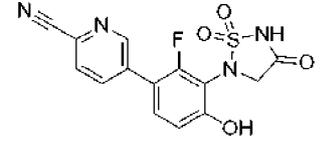
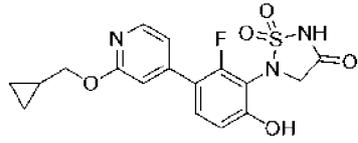
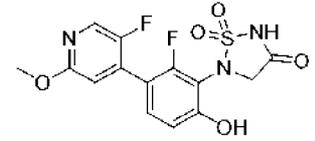
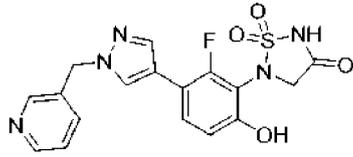
66. Соединение по любому из пп. 1-65 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где  $\text{R}^1$  выбран из пирролила, пиразолила, имидазолила, триазолила, пирролинила, пиридинила, тетрагидропиридинила, пиперидинила и пиперазинила, каждый из которых замещен одним или более  $\text{R}^6$ .

67. Соединение по любому из пп. 1-66 или его фармацевтически приемлемая соль

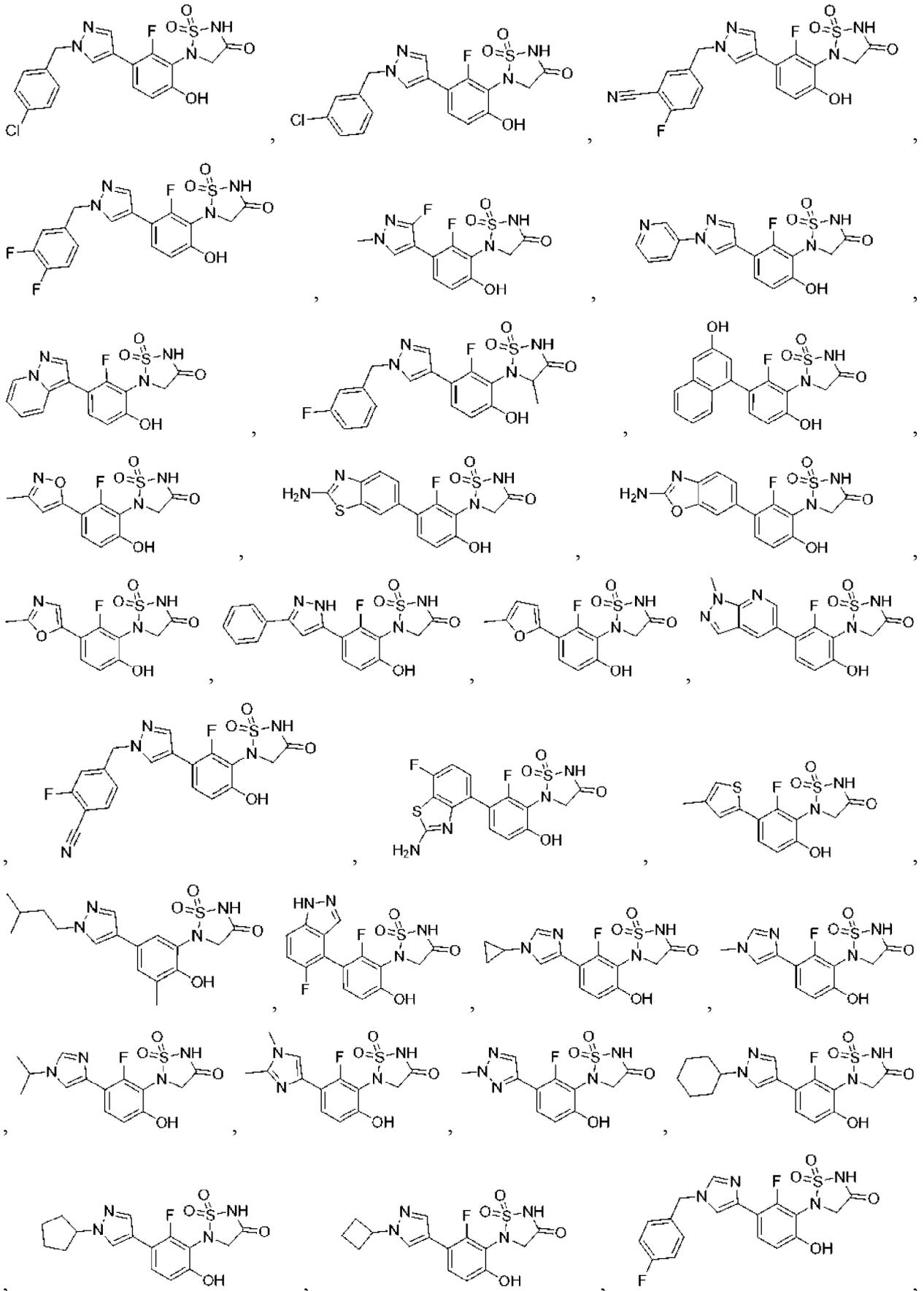


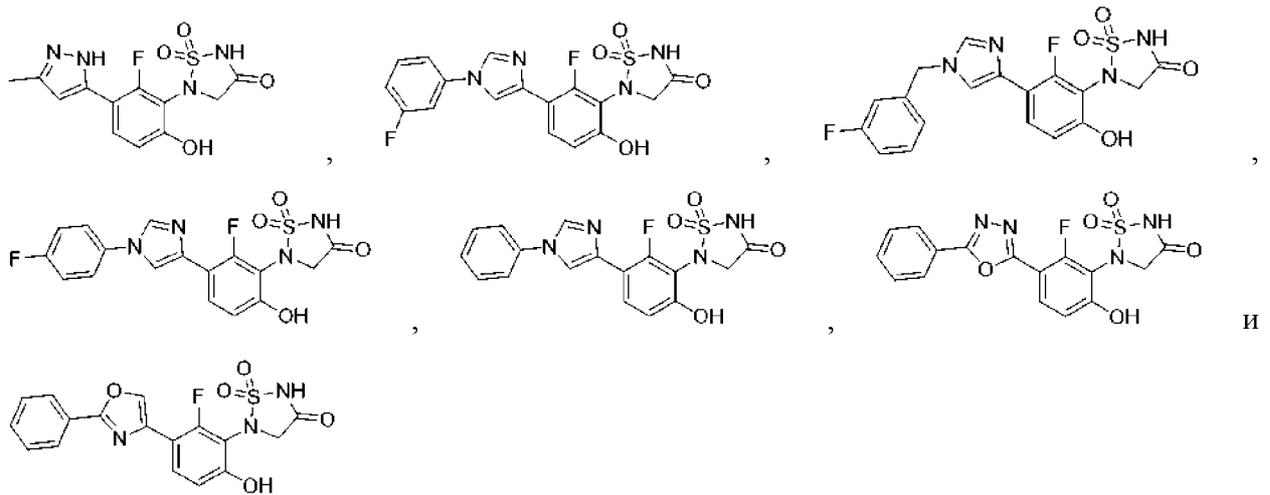
68. Соединение, выбранное из таблицы 2, или его фармацевтически приемлемая соль











70. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-69 или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и фармацевтически приемлемый эксципиент.

71. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-69 или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

72. Способ усиления иммунитета клетки, включающий:

приведение в контакт клетки с соединением по любому из пп. 1-69 с усилением тем самым иммунитета клетки,

при этом клетка содержит (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, причем каждый из TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном.

73. Способ усиления иммунитета клетки, включающий:

(a) приведение в контакт клетки с соединением по любому из пп. 1-69; и

(b) введение в клетку (i) последовательности химерного Т-клеточного рецептора, кодирующей белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательности химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующей CAR, причем каждый из TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном, с усилением тем самым иммунитета клетки.

74. Способ по п. 73, в котором (a) выполняют до, одновременно с или после (b).

75. Способ по любому из пп. 72-74, в котором клетка сохраняет экспрессию или активность RTPN2 до (a).

76. Способ по любому из пп. 72-75, в котором клетка представляет собой лимфоидную клетку.

77. Способ по любому из пп. 72-76, дополнительно включающий введение клетки нуждающемуся в этом субъекту.

78. Способ по п. 77, дополнительно включающий введение соединения по любому из пп. 1-69 субъекту до, одновременно с или после введения клетки.

79. Способ по п. 78, в котором до введения соединения по любому из пп. 1-69 клетка субъекта проявляет экспрессию или активность РТРN2.

80. Способ усиления иммунитета нуждающегося в этом субъекта, включающий: введение субъекту лимфоидной клетки с усилением тем самым иммунитета субъекта,

при этом экспрессия или активность РТРN2 в лимфоидной клетке подавляется соединением по любому из пп. 1-69.

81. Способ по п. 80, дополнительно включающий временное подавление экспрессии или активности РТРN2 в лимфоидной клетке.

82. Способ по п. 81, в котором до временного подавления лимфоидная клетка проявляет экспрессию или активность РТРN2.

83. Способ по п. 81, в котором временное подавление выполняют один раз.

84. Способ по п. 81, в котором временное подавление выполняют периодически два или более раз.

85. Способ по любому из пп. 81-80, в котором временное подавление включает введение соединения по любому из пп. 1-69 в клетку.

86. Способ по п. 84, в котором соединение связывается с РТРN2 и РТР1В.

87. Способ по п. 84, в котором соединение ингибирует РТРN2 и РТР1В.

88. Способ по любому из пп. 76-87, в котором лимфоидная клетка содержит (i) последовательность химерного Т-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, причем каждый из TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном.

89. Способ по любому из пп. 76-88, дополнительно включающий введение соединения по любому из пп. 1-69 субъекту до, одновременно с или после введения лимфоидной клетки.

90. Способ по п. 89, в котором до введения соединения клетка субъекта проявляет экспрессию или активность РТРN2.

91. Способ усиления иммунитета нуждающегося в этом субъекта, включающий:

(a) отбор субъекта, у которого наблюдается экспрессия или активность РТРN2; и

(b) подавление экспрессии или активности РТРN2 с помощью соединения по любому из пп. 1-69 в клетке субъекта с усилением тем самым иммунитета субъекта.

92. Способ по п. 91, в котором стадию (b) выполняют *in vivo*.

93. Способ по п. 91, в котором стадию (b) выполняют *ex vivo*.

94. Способ по п. 91, дополнительно включающий введение клетки субъекту до, одновременно с или после подавления.

95. Способ по любому из пп. 91-94, в котором подавление включает введение соединения по любому из пп. 1-69 в клетку.

96. Способ по любому из пп. 91-95, в котором подавление включает временное подавление экспрессии или активности РТРN2.

97. Способ по п. 96, в котором временное подавление выполняют один раз.
98. Способ по п. 96, в котором временное подавление выполняют периодически два или более раз.
99. Способ по п. 98, в котором соединение связывается с RTPN2 и RTP1B.
100. Способ по п. 98, в котором соединение ингибирует RTPN2 и RTP1B.
101. Способ по любому из пп. 91-100, в котором клетка субъекта представляет собой лимфоидную клетку, содержащую (i) последовательность химерного T-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния T-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, причем каждый из TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном.
102. Способ по любому из пп. 91-101, в котором клетка субъекта не имеет мутации (i) первого гена, кодирующего RTPN2, или (ii) второго гена, функционально связанного с RTPN2, при этом мутация ингибирует экспрессию и/или активность RTPN2.
103. Способ по п. 91, в котором отбор включает проведение анализа нуклеиновых кислот с применением по меньшей мере части генома или транскриптома клетки субъекта для обнаружения мутации.
104. Способ по п. 91, в котором отбор включает проведение анализа белка для обнаружения функционально активного RTPN2 или функционально неактивного RTPN2.
105. Способ усиления иммунитета нуждающегося в этом субъекта, включающий:  
введение лимфоидной клетки субъекту; и  
введение соединения по любому из пп. 1-69 субъекту с усилением тем самым иммунитета субъекта.
106. Способ по п. 105, в котором введение соединения осуществляют до, одновременно с или после введения лимфоидной клетки.
107. Способ по п. 105, в котором введение соединения осуществляют отдельно от введения лимфоидной клетки.
108. Способ по любому из пп. 105-107, в котором до введения соединения клетка субъекта проявляет экспрессию или активность RTPN2.
109. Способ усиления противоопухолевого или противоракового иммунитета у нуждающегося в этом субъекта, включающий:  
приведение в контакт лимфоидной клетки субъекта с соединением по любому из пп. 1-69 с усилением тем самым противоопухолевого или противоракового иммунитета субъекта.
110. Способ лечения опухоли или рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий  
приведение в контакт лимфоидной клетки субъекта с соединением по любому из пп. 1-69 с лечением тем самым опухоли или рака субъекта.
111. Способ по любому из пп. 109-110, в котором приведение в контакт выполняют *in vivo*.
112. Способ по любому из пп. 109-110, в котором приведение в контакт выполняют

ex vivo с последующим введением лимфоидной клетки субъекту.

113. Способ по любому из пп. 109-110, дополнительно включающий введение лимфоидной клетки субъекту до, одновременно с или после приведения в контакт.

114. Способ по любому из пп. 109-113, дополнительно включающий (b) введение в лимфоидную клетку (i) последовательности химерного Т-клеточного рецептора, кодирующей белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательности химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующей CAR, причем каждый из TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном.

115. Способ по п. 114, в котором (a) выполняют до, одновременно с или после (b).

116. Способ усиления противоопухолевого или противоракового иммунитета у нуждающегося в этом субъекта, включающий:

подавление экспрессии или активности RTPN2 в лимфоидной клетке субъекта с усилением тем самым противоопухолевого или противоракового иммунитета субъекта.

117. Способ лечения опухоли или рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий

подавление экспрессии или активности RTPN2 в лимфоидной клетке субъекта с лечением тем самым опухоли или рака субъекта.

118. Способ по любому из пп. 116-117, в котором подавление выполняют in vivo.

119. Способ по любому из пп. 116-117, в котором подавление выполняют ex vivo с последующим введением лимфоидной клетки субъекту.

120. Способ по любому из пп. 116-117, дополнительно включающий введение лимфоидной клетки субъекту до, одновременно с или после подавления.

121. Способ по любому из пп. 116-120, в котором подавление включает введение соединения по любому из пп. 1-69 в лимфоидную клетку.

122. Способ по любому из пп. 116-121, в котором подавление включает временное подавление экспрессии или активности RTPN2.

123. Способ по п. 122, в котором временное подавление выполняют один раз.

124. Способ по п. 122, в котором временное подавление выполняют периодически два или более раз.

125. Способ по п. 124, в котором соединение ингибирует RTPN2 и RTP1B.

126. Способ по п. 124, в котором соединение связывается с RTPN2 и RTP1B.

127. Способ по любому из пп. 116-126, дополнительно включающий (b) введение в лимфоидную клетку (i) последовательности химерного Т-клеточного рецептора, кодирующей белок слияния Т-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательности химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующей CAR, причем каждый из TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном.

128. Способ по п. 127, в котором (a) выполняют до, одновременно с или после (b).

129. Способ повышения эффективности или снижения побочных эффектов клеточной терапии для нуждающегося в этом субъекта, включающий:

(a) введение субъекту клетки, содержащей последовательность химерного

антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, причем CAR содержит антигенсвязывающий домен и внутриклеточный сигнальный домен, при этом внутриклеточный сигнальный домен минимально необходим для активации CAR после связывания с антигеном; и

(b) введение соединения по любому из пп. 1-69 субъекту до, одновременно с или после (a).

130. Способ по п. 129, в котором клетка сохраняет экспрессию или активность RTPN2 до (b).

131. Способ по п. 129, в котором клетка представляет собой лимфоидную клетку.

132. Способ по п. 129, в котором до введения соединения клетка субъекта проявляет экспрессию или активность RTPN2.

133. Способ повышения эффективности или снижения побочных эффектов клеточной терапии для нуждающегося в этом субъекта, включающий:

(a) введение субъекту субтерапевтического количества клетки, содержащей последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR,

(b) введение соединения по любому из пп. 1-69 субъекту до, одновременно с или после (a).

134. Способ по п. 133, в котором клетка сохраняет экспрессию или активность RTPN2 до (b).

135. Способ по п. 133, в котором клетка представляет собой лимфоидную клетку.

136. Способ по п. 133, в котором до введения соединения клетка субъекта проявляет экспрессию или активность RTPN2.

137. Способ по любому из пп. 72-128, в котором иммунитет включает противоопухолевую, противораковую активность, активность против вирусных инфекций и/или активность против бактериальных инфекций.

138. Способ по любому из пп. 72-137, в котором соединение по любому из пп. 1-69 снижает передачу сигналов RTPN2 в клетке субъекта.

139. Способ по любому из пп. 72-138, в котором соединение по любому из пп. 1-69 не регулирует сайт-специфическую рекомбинацию гена, кодирующего RTPN2.

140. Способ по п. 139, в котором соединение не влияет на редактирование (i) гена, кодирующего RTPN2, или (ii) дополнительного гена, функционально связанного с RTPN2.

141. Способ по п. 139, в котором соединение сконструировано для связывания RTPN2.

142. Способ по п. 141, в котором соединение проявляет специфичность связывания с RTPN2 по сравнению с другими тирозинфосфатазами.

143. Способ по п. 141, в котором соединение проявляет  $IC_{50}$  менее или равное 5 мкМ в отношении RTPN2.

144. Способ по любому из пп. 71-143, дополнительно включающий мониторинг, одновременно с или после введения соединения по любому из пп. 1-69 и/или лимфоидной клетки, одного или более параметров здоровья субъекта, выбранных из группы, состоящей

из: температуры, хрипоты, потоотделения, усталости, массы, бессонницы, диареи, инфекций и психических расстройств.

145. Способ по любому из пп. 71-144, дополнительно включающий обнаружение, одновременно с или после введения соединения по любому из пп. 1-69 в лимфоидную клетку, одного или более биомаркеров воспаления, выбранных из группы, состоящей из: антител, цитокинов, радикалов и факторов коагуляции.

146. Способ по п. 145, в которых цитокины включают IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-10 или IL-1RA.

147. Способ по любому из пп. 72-146, в котором клетка субъекта включает пораженную заболеванием клетку.

148. Способ по п. 147, в котором пораженная заболеванием клетка представляет собой опухолевую клетку или раковую клетку.

149. Способ по любому из пп. 72-148, в котором клетка субъекта включает лимфоидную клетку.

150. Способ по п. 149, в котором лимфоидная клетка выбрана из группы, состоящей из: Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, КНУГ-клетки, Т-хелперной клетки, регуляторной Т-клетки, Т-клетки памяти, опухоль-инфильтрирующей Т-клетки (ТИЛ), антигенпрезентирующей клетки и дендритной клетки.

151. Способ по любому из пп. 149-150, в котором лимфоидная клетка выбрана из группы, состоящей из: CD4<sup>+</sup> Т-клетки, CD8<sup>+</sup> Т-клетки и CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетки.

152. Способ по любому из пп. 71-151, в котором субъект имеет рак, выбранный из рака мочевого пузыря, кости, мозга, молочной железы, шейки матки, толстой кишки, легкого, пищевода, головы и шеи, яичника, предстательной железы, матки, желудка, кожи и почечной ткани.

153. Способ по любому из пп. 71-152, в котором (1) приведение в контакт клетки с соединением по любому из пп. 1-69, (2) введение лимфоидной клетки субъекту, (3) подавление экспрессии или активности PTPN2 в клетке субъекта, (4) введение соединения по любому из пп. 1-69 субъекту, (5) приведение в контакт лимфоидной клетки субъекта с соединением по любому из пп. 1-69 и/или (6) подавление экспрессии или активности PTPN2 в лимфоидной клетке субъекта выполняют до, одновременно с или после введения субъекту другого средства (второго средства) или терапии.

154. Способ по п. 153, в котором второе средство выбрано из группы, состоящей из химиотерапевтического средства, радиоактивного средства, низкомолекулярного средства, нацеленного на опухолевый маркер, антигенсвязывающего средства, специфически связывающегося с опухолевым маркером, и иммуномодулятора.

155. Способ по п. 153, в котором второе средство представляет собой ингибитор контрольной точки.

156. Способ по п. 153, в котором второе средство представляет собой ингибитор PD1, PD-L1, LAG3, CTLA4, CD160, BTLA, LAIR1, TIM3, 2B4, CD93, OX40, Siglec-15 и TIGIT.

157. Способ по п. 153, в котором второе средство представляет собой ингибитор IDO или mTOR.

158. Способ по п. 153, в котором терапия представляет собой клеточную терапию, включающую применение стволовых клеток или лимфоидных клеток.

159. Способ по любому из пп. 72-158, в котором TFP содержит субъединицу TCR, которая содержит (1) внеклеточный домен TCR, способный специфически связываться с антигеном, и (2) внутриклеточный сигнальный домен, при этом TFP образует комплекс TCR.

160. Способ по п. 159, в котором внеклеточный домен TCR содержит элемент (1) антигенсвязывающего домена, способный специфически связываться с антигеном, и элемент (2) внеклеточного домена или его части белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, субъединицы TCR CD3-эпсилон, субъединицы TCR CD3-гамма, TCR CD3-дельта, причем элементы (1) и (2) функционально связаны друг с другом.

161. Способ по п. 159, в котором внутриклеточный домен TCR содержит стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена эпсилон-цепи, дельта-цепи и/или гамма-цепи кластера дифференцировки 3 (CD3).

162. Способ по п. 159, в котором внутриклеточный домен TCR содержит стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена TCR альфа или из внутриклеточного сигнального домена TCR бета.

163. Способ по любому из пп. 72-162, в котором TFP содержит трансмембранный домен, включающий трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дзета-цепи TCR, субъединицы TCR CD3-эпсилон, субъединицы TCR CD3-гамма, субъединицы TCR CD3-дельта, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154.

164. Способ по любому из пп. 72-163, в котором TFP содержит костимулирующий домен.

165. Способ по п. 164, в котором костимулирующий домен TFP выбран из группы, состоящей из: функционального сигнального домена белка, выбранного из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, связанного с функцией лимфоцитов антигена 1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D.

166. Способ по любому из пп. 72-165, в котором CAR содержит антигенсвязывающий домен и внутриклеточный сигнальный домен.

167. Способ по п. 166, в котором внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит первичный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен, причем первичный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из CD3-дзета, CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, общего FcR-гамма (FCERIG), FcR-бета (Fc-эпсилон-Rib), CD79a, CD79b, Fc-гамма RIIa, DAP10 или DAP12.

168. Способ по п. 166, в котором внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит костимулирующий сигнальный домен, который включает функциональный сигнальный домен белка, выбранного из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, связанного с функцией лимфоцитов антигена 1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D.

169. Способ по п. 166, в котором внутриклеточный сигнальный домен CAR содержит первичный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен, причем первичный сигнальный домен и/или костимулирующий сигнальный домен минимально необходимы для активации CAR после связывания с антигеном.

170. Способ по п. 166, в котором CAR представляет собой CAR первого поколения, в котором первичный сигнальный домен представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из CD3-дзета, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS и их вариантов.

171. Способ по п. 166, в котором CAR представляет собой CAR второго поколения, в котором (i) первичный сигнальный домен представляет собой член, выбранный из группы, состоящей из CD3-дзета, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS и их варианта, а (ii) костимулирующий сигнальный домен представляет собой другой член, выбранный из группы, состоящей из CD3-дзета, CD28, 4-1BB, OX40, DAP10, ICOS и их варианта.

172. Способ по любому из пп. 72-171, в котором антиген представляет собой опухолевый антиген или раковый антиген, при этом опухолевый антиген выбран из группы, состоящей из: TSHR, CD19, CD123, CD22, CD30, CD171, CS-1, CLL-1, CD33, EGFRvIII, GD2, GD3, BCMA, Tn Ag, PSMA, ROR1, FLT3, FAP, TAG72, CD38, CD44v6, CEA, EPCAM, B7H3, KIT, IL-13Ra2, мезотелина, IL-11Ra, PSCA, PRSS21, VEGFR2, LewisY, CD24, PDGFR-бета, SSEA-4, CD20, фолатного рецептора альфа, ERBB2 (Her2/neu), MUC1, EGFR, NCAM, простазы, PAP, ELF2M, эфрина B2, рецептора-IGF-I, CAIX, LMP2, gp100, bcr-abl, тирозиназы, EphA2, фукозил-GM1, sLe, GM3, TGS5, HMWMAA, о-ацетил-GD2, фолатного

рецептора бета, TEM1/CD248, TEM7R, CLDN6, GPRC5D, CXORF61, CD97, CD179a, ALK, полисиаловой кислоты, PLAC1, GloboH, NY-BR-1, UPK2, HAVCR1, ADRB3, PANX3, GPR20, LY6K, OR51E2, TARP, WT1, NY-ESO-1, LAGE-1a, MAGE-A1, легумина, HPV E6,E7, MAGE A1, ETV6-AML, белка спермия 17, XAGE1, Tie 2, MAD-CT-1, MAD-CT-2, Fos-родственного антигена 1, p53, мутанта p53, простеина, сурвивина и теломеразы, PCTA-1/галектина 8, MelanA/MART1, мутанта Ras, hTERT, точек разрывов при транслокациях при саркоме, ML-IAP, ERG (слитого гена TMPRSS2 ETS), NA17, PAX3, рецептора андрогена, циклина B1, MYCN, RhoC, TRP-2, CYP1B1, BORIS, SART3, PAX5, OY-TES1, LCK, AKAP-4, SSX2, RAGE-1, обратной транскриптазы теломеразы человека, RU1, RU2, кишечной карбоксилэстеразы, mut hsp70-2, CD79a, CD79b, CD72, LAIR1, FCAR, LILRA2, CD300LF, CLEC12A, BST2, EMR2, LY75, GPC3, FCRL5 и IGLL1.

173. Способ по любому из пп. 72-172, в котором антиген включает неоантиген, кодируемый опухолеспецифическим мутантным геном.

174. Способ по любому из пп. 129-173, в котором побочный эффект включает синдром высвобождения цитокинов (CRS), воспалительное расстройство или аутоиммунное расстройство.

175. Модифицированная клетка, содержащая (i) последовательность химерного T-клеточного рецептора, кодирующую белок слияния T-клеточного рецептора (TFP), и/или (ii) последовательность химерного антигенного рецептора (CAR), кодирующую CAR, причем каждый из TFP и CAR проявляет специфическое связывание с антигеном,

при этом экспрессию или активность RTPN2 в клетке подавляют для усиления иммунитета модифицированной клетки.

176. Модифицированная клетка по п. 175, причем модифицированная клетка имеет мутацию (i) первого гена, кодирующего RTPN2, или (ii) второго гена, функционально связанного с RTPN2, при этом мутация ингибирует экспрессию и/или активность RTPN2.

177. Модифицированная клетка по п. 175, в которой экспрессия или активность RTPN2 временно подавлена.

178. Модифицированная клетка по п. 175, в которой экспрессия или активность RTPN2 подавлена соединением по любому из пп. 1-69.

179. Модифицированная клетка по п. 178, причем соединение не регулирует сайт-специфическую рекомбинацию гена, кодирующего RTPN2.

180. Модифицированная клетка по п. 178, причем соединение не влияет на редактирование (i) гена, кодирующего RTPN2, или (ii) дополнительного гена, функционально связанного с RTPN2.

181. Модифицированная клетка по п. 178, причем соединение сконструировано для связывания RTPN2.

182. Модифицированная клетка по п. 178, причем соединение проявляет специфичность связывания с RTPN2 по сравнению с другими тирозинфосфатазами.

183. Модифицированная клетка по п. 178, причем соединение имеет IC<sub>50</sub>, меньшую или равную 5 мкМ, в отношении RTPN2.

184. Модифицированная клетка по любому из пп. 175-183, причем модифицированная клетка содержит соединение по любому из пп. 1-69.

185. Модифицированная клетка по любому из пп. 175-184, причем TFP содержит субъединицу TCR, которая содержит (1) внеклеточный домен TCR, способный специфически связываться с антигеном, и (2) внутриклеточный сигнальный домен, при этом TFP образует комплекс TCR.

186. Модифицированная клетка по п. 185, причем внеклеточный домен TCR содержит элемент (1) антигенсвязывающего домена, способный специфически связываться с антигеном, и элемент (2) внеклеточного домена или его части белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, субъединицы TCR CD3-эпсилон, субъединицы TCR CD3-гамма, субъединицы TCR CD3-дельта, причем элементы (1) и (2) функционально связаны друг с другом.

187. Модифицированная клетка по п. 185, причем внутриклеточный домен TCR содержит стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена эпсилон-цепи, дельта-цепи и/или гамма-цепи кластера дифференцировки 3 (CD3).

188. Модифицированная клетка по п. 185, причем внутриклеточный домен TCR содержит стимулирующий домен из внутриклеточного сигнального домена TCR-альфа или из внутриклеточного сигнального домена TCR-бета.

189. Модифицированная клетка по любому из пп. 175-188, причем TFP содержит трансмембранный домен, в том числе трансмембранный домен белка, выбранного из группы, состоящей из альфа-цепи TCR, бета-цепи TCR, дзета-цепи TCR, субъединицы TCR CD3-эпсилон, субъединицы TCR CD3-гамма, субъединицы TCR CD3-дельта, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD28, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137 и CD154.

190. Модифицированная клетка по любому из пп. 175-189, причем TFP содержит костимулирующий домен.

191. Модифицированная клетка по п. 190, причем костимулирующий домен TFP выбран из группы, состоящей из: функционального сигнального домена белка, выбранного из группы, состоящей из CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, связанного с функцией лимфоцитов антигена 1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8альфа, CD8бета, IL2R бета, IL2R гамма, IL7R альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46 и NKG2D.

192. Модифицированная клетка по любому из пп. 175-191, причем

модифицированная клетка представляет собой модифицированную лимфоидную клетку.

193. Модифицированная клетка по п. 192, причем модифицированная лимфоидная клетка представляет собой вариант члена, выбранного из группы, состоящей из: Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, КНУГ-клетки, Т-хелперной клетки, регуляторной Т-клетки, Т-клетки памяти, опухоль-инфильтрирующей Т-клетки (ТИЛ), антигенпрезентирующей клетки и дендритной клетки.

194. Модифицированная клетка по п. 192, причем модифицированная лимфоидная клетка представляет собой вариант члена, выбранного из группы, состоящей из: CD4+ Т-клетки, CD8+ Т-клетки и CD4+ и CD8+ Т-клетки.

По доверенности