(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201992497 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.04.22

(22) Дата подачи заявки
2018.04.20

(51) Int. Cl. ***C07D 405/14*** (2006.01)
A61K 31/4192 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 237/08 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01)
C07C 233/76 (2006.01)
C07D 207/40 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
C07D 303/36 (2006.01)
C07D 305/06 (2006.01)
C07D 307/28 (2006.01)

(54) МОДУЛЯТОРЫ K-Ras

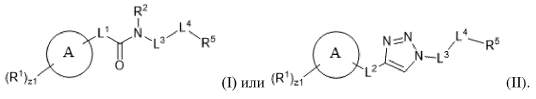
(31) **62/487,756**
(32) **2017.04.20**
(33) **US**
(86) **PCT/US2018/028593**
(87) **WO 2018/195439 2018.10.25**
(88) **2018.11.29**

(71) Заявитель:
ДЗЕ РИДЖЕНТС ОФ ДЗЕ ЮНИВЕРСИТИ ОФ КАЛИФОРНИЯ; ЛЕЙДОС БАЙОМЕДИКАЛ РИСЕРЧ, ИНК. (US)

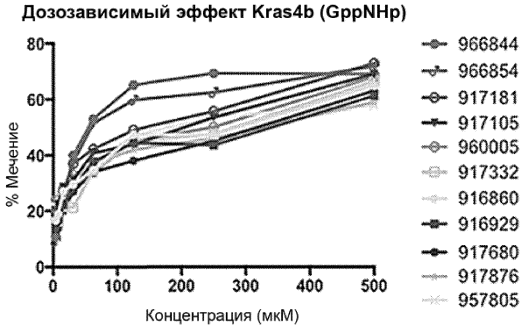
(72) Изобретатель:
Маккормик Фрэнк, Ренсло Адам, Тернер Дэвид, Мационг Анна Е., Дайба Марсин, Воу Элизабет Д., Сеэйведра Джозеф, Кумари Вандана (US)

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

(57) В настоящем изобретении, среди прочего, представлены способы и соединения для модуляции K-Ras, лечащие рак.



(I) или (II).



201992497 A1

201992497 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420–559412EA/042

МОДУЛЯТОРЫ K–RAS

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет предварительной заявки на патент США №62/487756, поданной 20 апреля 2017 года, содержание которой в полном объеме включено в данный документ посредством отсылки.

ССЫЛКА НА ПРИЛОЖЕНИЕ "ПЕРЕЧНЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ", ТАБЛИЦЫ ИЛИ СПИСКА КОМПЬЮТЕРНЫХ ПРОГРАММ ПРИВЕДЕНА В ВИДЕ ASCII ФАЙЛА

[0002] Перечень последовательностей, записанный в файле 048536–592001WO_ST25.TXT, создан 18 апреля 2018 года, 4781 байт, машинный формат IBM–PC, операционная система MS Windows, включен в данный документ посредством ссылки.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ПРАВАХ НА ИЗОБРЕТЕНИЯ, СДЕЛАННЫЕ В ХОДЕ ФЕДЕРАЛЬНО СПОНСИРОВАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И РАЗРАБОТОК

[0003] Данное изобретение было сделано при государственной поддержке по контракту № HHSN261200800001E и гранту №№ R35 CA197709 и U01 CA168370, полученных Национальными Институтами Здоровья. Правительство имеет определенные права на данное изобретение.

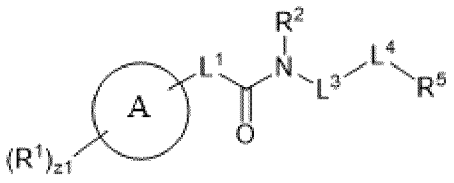
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0004] K–Ras представляет собой наиболее часто мутированный онкоген при раке человека. Предыдущие попытки напрямую модулировать активность данного фермента были безуспешными. Белки Ras представляют собой небольшие гуаниновые нуклеотидсвязывающие белки, которые действуют как молекулярные переключатели, циклически переключаясь между активными ГТФ–связанными и неактивными связанными с ГДФ конформациями. Белки Ras играют критическую роль в регуляции пролиферации, дифференцировки и выживания клеток. Нарушение регуляции сигнального пути Ras почти всегда связано с заболеванием. Гиперактивирующие соматические мутации в Ras являются одними из наиболее распространенных поражений, обнаруженных при раке человека. Хотя мутация любой из трех изоформ Ras (K–Ras, N–Ras или H–Ras), как было показано, приводит к онкогенной трансформации, мутации K–Ras являются наиболее распространенными при раке человека. Например, известно, что мутации K–Ras часто связаны с карциномами поджелудочной железы, толстой и прямой кишки и немелкоклеточного рака легких. В данной области техники существует потребность в эффективных ингибиторах Ras и противораковых соединениях. В данном документе описаны решения этих и других проблем в данной области техники.

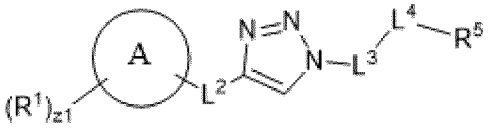
КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0005] В данном документе, среди прочего, описано применение ингибиторов K–Ras (например, для лечения рака).

[0006] В одном аспекте предложено соединение формулы:



(I) или



(II).

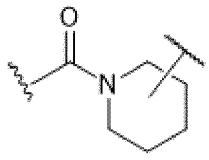
[0007] кольцо A представляет собой арил или гетероарил.

[0008] R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $-CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $-NHNR^{1A}R^{1B}$, $-ONR^{1A}R^{1B}$, $-NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_{m1}$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0009] Символ z1 равно целому числу от 0 до 4.

[0010] R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, $C(O)R^{2A}$, $C(O)OR^{2A}$, $C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил.

[0011] L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен,



замещенный или незамещенный циклоалкилен или .

[0012] L^2 представляет собой связь, O, C(O), C(O)O, OC(O), S, SO, $S(O)_2$, NH, $-NHC(O)$, C(O)NH, SO_2NH, $-NHSO_2$, OC(O)NH, $-NHC(O)O$, $-NHC(O)NH$, $C(O)OCH_2$, $CH_2OC(O)-$, $C(O)NHCH_2$, $CH_2NHC(O)-$, CH_2NHCH_2, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

[0013] L^3 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^3)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^3)$, $N(R^3)C(O)$, $N(R^3)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^3)$, C(O)O, OC(O), замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен.

[0014] R^3 независимо представляет собой водород, CX^3_3, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, $C(O)R^{3A}$, $C(O)OR^{3A}$, $C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или

замещенный или незамещенный гетероарил.

[0015] L^4 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^4)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^4)$, $N(R^4)C(O)$, $N(R^4)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^4)$, C(O)O, OC(O), замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен.

[0016] R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $C(O)R^{4A}$, $C(O)OR^{4A}$, $C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0017] R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E.

[0018] E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент.

[0019] Каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

[0020] Каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, Cl, Br или –I.

[0021] Символ n1 независимо равно целому числу от 0 до 4.

[0022] Символы m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0023] В вариантах осуществления изобретения, когда кольцо A представляет собой арил, L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный циклоалкилен.

[0024] В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0025] В другом аспекте предложен способ лечения рака у пациента,

нуждающегося в таком лечении.

[0026] В одном аспекте предложен способ снижения уровня активности белка K–Ras, включающий приведение в контакт белка K–Ras с соединением, описанным в данном документе.

[0027] В другом аспекте предложен способ модуляции белка K–Ras, включающий приведение в контакт белка K–Ras с соединением, описанным в данном документе.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0028] Фиг. 1. H95, расположенный в G–домене K–Ras, и сравнение последовательностей K, N и HRas на данном сайте. Нацеливание H95 повлияет на оба варианта сплайсинга KRas, 4A и 4B. Последовательности, изображенные на фигурах, соответствуют: FAINNTKSFEDIHHYREQIKRVKD (SEQ ID NO:1), FAINNTKSFEDIHQYREQIKRVKD (SEQ ID NO:2) и FAINNTKSFADINLYREQIKRVKD (SEQ ID NO:3).

[0029] Фиг. 2. Эксперименты по дозозависимому эффекту идентифицировали триазолы 966844 и 966854 и фенилацетамид 917105 в качестве сильных связующих на сайте H95 KRas.

[0030] Фиг. 3. Анализ термического плавления, при котором обнаружены значительные сдвиги в Tm при связывании фрагментов, выявил, что триазолы 966844 и 966854 и фенилацетамид 917105 являются сильными связующими на сайте H95 KRas.

[0031] Фиг. 4. Выбор структур соединений.

[0032] Фиг. 5. Тетрафторфеноксикетоновые аналоги хитов заякоревающего скринига H95C.

[0033] Фиг. 6. Соединения с линкерными замещениями.

[0034] Фиг. 7. Замещения электрофильного фрагмента.

[0035] Фиг. 8A–8F. FNL–0012 вызывает задержку пролиферации и подавление передачи сигналов MAPK в эмбриональных фибробластах мыши (MEF), управляемых KRas, и в линиях злокачественных клеток. (Фиг. 8A) Ингибирование пролиферации в KRas4B G12D MEF через 24 ч после обработки FNL–0012; (Фиг. 8B) Структуры FNL–0010 и FNL–0012; (Фиг. 8C) Дозозависимая задержка пролиферации в KRas4b G12D MEF через 45 ч после обработки FNL–0012; (Фиг. 8D) Снижение уровня белка KRas и передачи сигналов MAPK в KRas4b G12D MEFs через 45 ч после обработки FNL–0012; (Фиг. 8E) Снижение P–MEK и P–Erk в клетках карциномы поджелудочной железы HupT4 после 24 ч с FNL–0012, но не с FNL–0010; (Фиг. 8F) Задержка пролиферации клеток HupT4, обработанных FNL–0012 в течение 24 ч.

[0036] Фиг. 9. Анализ MALDI–TOF KRas4b (1–188), введенного в реакцию с FNL–0010 и FNL–0012 в течение 24 ч.

[0037] Фиг. 10A–10B. Фиг. 10A. Структуры FNL–0010, FNL–0012 и FNL–0030. Фиг. 10B. Анализ MALDI–TOF H95C (1–169) KRas, введенного в реакцию с FNL–0010, FNL–0012 и FNL–0030 в течение 24 ч.

[0038] ФИГ. 11A–11C. Фиг. 11A. Соединение FNL–0012 (12), FNL–0036 (36), FNL–

0037 (37), FNL–0038 (38). Фиг. 11B. Задержка пролиферации в HupT4, обработанных FNL–0012, но не контрольными соединениями (структуры изображены на Фиг. 11A). Изображения были сделаны в 72 часа. Фиг. 11C. HupT4 обработали ДМСО (D), оставили необработанными (–) или 40 мкМ соединением FNL–0012 (12), FNL–0036 (36), FNL–0037 (37), FNL–0038 (38). Снижение передачи сигналов MAPK через 24 часа и снижение уровня белка KRas и передачи сигналов MAPK через 72 часа после обработки FNL–0012, но не у контрольных соединений.

[0039] Фиг. 12A–12B. Фиг. 12A: Задержка пролиферации вызвана только обработкой FNL–0012 в KRas4b G12D MEF, но не в BRAF V600E MEF. Фиг. 12B: Снижение фосфорилирования MEK в KRas MEF (G12D или G12D/H95Q), но не в BRAF V600E MEF.

[0040] Фиг. 13. Дозозависимая задержка пролиферации и подавление передачи сигналов MAPK в клетках HupT4, обработанных соединением FNL–0012.

[0041] Фиг. 14A–14C. Фиг. 14A: Структуры производных индивидуального энантиомера соединения FNL–0012: FNL–0042 (S) или FNL–0044 (R) и производные FNL–0030: FNL–0043 (S) и FNL–0045 (R). Фиг. 14B: MALDI–TOF MC анализ показал значительно более высокий уровень ковалентной маркировки KRAS4b H95C R–энантиомером. Фиг. 14C: Клетки HupT4 обработали производными индивидуального энантиомера при 40 мкМ в течение 48 ч. В обоих случаях R энантиомер вызвал задержку пролиферации, в то время как S изомер был неактивен.

[0042] Фиг. 15A–15B: на Фиг. 15A изображены серии аналогов FNL–0045. Фиг. 15B изображены графики экспериментов по пролиферации клеток с KRAS4b G12D, KRAS4b G12V, HRas WT/P53– и SUIT–2 для соединений FNL–0088 (слева) и FNL–0090 (справа).

Определения

[0043] Сокращения, используемые в данном документе, имеют свое традиционно принятое значение в области химии и биологии. Химические структуры и формулы, изложенные в данном документе, конструируются в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

[0044] Когда группы заместителей указаны их традиционно принятыми химическими формулами, написанными слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые могут возникнуть в результате написания структуры справа налево, например, $–CH_2O–$ является эквивалентом $–OCH_2–$.

[0045] Термин «алкил» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, прямую (т. е. неразветвленную) или разветвленную углеродную цепь (или углерод) или их комбинацию, которая может быть полностью насыщенной, моно– или полиненасыщенной и может включать моно–, ди– и многовалентные радикалы. В алкил может входить указанное количество атомов углерода (например, $C_1–C_{10}$ означает от одного до десяти атомов углерода). Алкил представляет собой нециклизированную цепь. Примеры насыщенных углеводородных радикалов включают, но не ограничиваются

ими, такие группы, как метил, этил, н–пропил, изопропил, н–бутил, т–бутил, изобутил, втор–бутил, метил, гомологи и изомеры, например, н–пентил, н–гексил, н–гептил, н–октил и тому подобное. Ненасыщенная алкильная группа представляет собой группу, имеющую одну или более двойных или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, 2–пропенил, кротил, 2–изопентенил, 2–(бутадиенил), 2,4–пентадиенил, 3–(1.4–пентадиенил), этинил, 1– и 3–пропинил, 3–бутинил и высшие гомологи и изомеры. Алкокси представляет собой алкил, присоединенный к остальной части молекулы через кислородный линкер (–O–). Алкильный фрагмент может представлять собой алкенильный фрагмент. Алкильный фрагмент может представлять собой алкинильный фрагмент. Алкильный фрагмент может быть полностью насыщенным. Алкенил может включать более одной двойной связи и/или одну или более тройных связей в дополнение к одной или более двойным связям. Алкинил может включать более одной тройной связи и/или одну или более двойных связей в дополнение к одной или более тройным связям.

[0046] Термин «алкилен» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкила, как проиллюстрировано, но не ограничивающийся, $–CH_2CH_2CH_2CH_2–$. Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет иметь от 1 до 24 атомов углерода, причем группы, имеющие 10 или менее атомов углерода, являются предпочтительными в данном документе. «Низший алкил» или «низший алкилен» представляет собой более короткую цепь алкильной или алкиленовой группы, обычно имеющую восемь или менее атомов углерода. Термин «алкенилен» сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкена.

[0047] Термин «гетероалкил» сам по себе или в комбинации с другим термином означает, если не указано иное, стабильную прямую или разветвленную цепь или их комбинации, включающие по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом (например, выбранный из группы, состоящей из O, N, P, Si и S, и при том, что атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота может быть необязательно кватернизован). Гетероатом(ы) (например, O, N, P, S, B, As или Si) может быть размещен в любом внутреннем положении гетероалкильной группы или в положении, в котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Гетероалкил представляет собой нециклизированную цепь. Примеры включают, но не ограничиваются ими: $–CH_2–CH_2–O–CH_3$, $–CH_2–CH_2–NH–CH_3$, $–CH_2–CH_2–N(CH_3)–CH_3$, $–CH_2–S–CH_2–CH_3$, $–CH_2–S–CH_2$, $–S(O)–CH_3$, $–CH_2–CH_2–S(O)_2–CH_3$, $–CH=CH–O–CH_3$, $–Si(CH_3)_3$, $–CH_2–CH=N–OCH_3$, $–CH=CH–N(CH_3)–CH_3$, $–O–CH_3$, $–O–CH_2–CH_3$ и –CN. До двух или трех гетероатомов могут быть последовательными, например, например, $–CH_2–NH–OCH_3$ и $–CH_2–O–Si(CH_3)_3$.

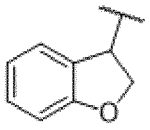
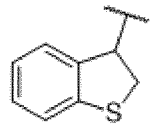
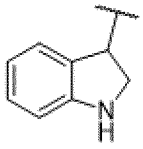
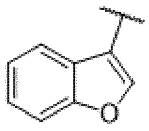
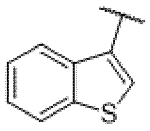
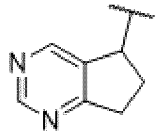
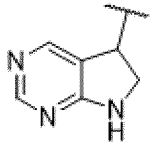
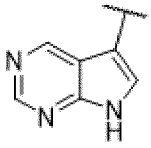
[0048] Аналогично, термин «гетероалкилен» индивидуально или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из гетероалкила, примерами которого является, но не ограничивающийся ими, $–CH_2–CH_2–S–$

CH_2–CH_2– и –CH_2–S–CH_2–CH_2–NH–CH_2–. Для гетероалкиленовых групп гетероатомы могут также занимать либо каждый, либо оба терминальных конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и тому подобное). Более того, для алкиленовых и гетероалкиленовых линкерных групп никакая из ориентаций линкерной группы не была указана направлением, в котором записана формула линкерной группы. Например, формула –$C(O)_2$R'– представляет собой обе –$C(O)_2$R'– и, необязательно, –R'$C(O)_2$–Как описано выше, гетероалкильные группы, в контексте данного документа, включают те группы, которые присоединены к остатку молекулы через гетероатом, такие как –C(O)R', –C(O)NR', –NR'R", –OR', –SR' и/или –SO_2R'. Где цитируется «гетероалкил» с последующим перечислением определенных групп гетероалкил, таких как –NR'R" или тому подобное, будет понятно, что термины гетероалкил и –NR'R" не являются избыточными или взаимоисключающими. Скорее, конкретные гетероалкильные группы цитируются для большей ясности. Таким образом, термин «гетероалкил» не следует толковать в данном документе как исключающий конкретные гетероалкильные группы, такие как –NR'R" или тому подобное.

[0049] Термины «циклоалкил» и «гетероциклоалкил» индивидуально или в сочетании с другими терминами означают, если не указано иначе, циклические версии «алкила» и «гетероалкила», соответственно. Циклоалкил и гетероалкил не являются ароматическими. Кроме того, для гетероциклоалкила, гетероатом может занимать положение, при котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1–циклогексенил, 3–циклогексенил, циклогептил и тому подобное. Примеры гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, 1–(1,2,5,6–тетрагидропиридил), 1–пиперидинил, 2–пиперидинил, 3–пиперидинил, 4–морфолинил, 3–морфолинил, тетрагидрофуран–2–ил, тетрагидрофуран–3–ил, тетрагидротиен–2–ил, тетрагидротиен–3–ил, 1–пиперазинил, 2–пиперазинил и тому подобное. Термины «циклоалкил» и «гетероциклоалкилен», отдельно или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, полученный из циклоалкила и гетероциклоалкила, соответственно.

[0050] Термины «галоген» или «галогено» индивидуально или как часть другого заместителя означают, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода. Кроме того, термины, такие как «галогеналкил», должны включать моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин «галоген(C_1–C_4)алкил» включает, но не ограничивается ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2–трифторэтил, 4–хлорбутил, 3–бромпропил и тому подобное.

[0051] Термин «ацил» означает, если не указано иное, –C(O)R, где R представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

[0052] Термин «арил» означает, если не указано иное, полиненасыщенный, ароматический углеводородный заместитель, который может представлять собой одно кольцо или мнодество колец (предпочтительно от 1 до 3 колец), которые конденсированы вместе (т. е. конденсированное кольцо арила) или связаны ковалентно. Арил с конденсированным кольцом относится к множеству колец, конденсированных вместе, причем по меньшей мере одно из конденсированных колец является арильным кольцом. В некоторых вариантах осуществления изобретения конденсированное кольцо арил включает два или более кольца, конденсированных вместе, причем по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой ароматическое углеводородное кольцо, и по меньшей мере одно кольцо представляет собой неароматическое кольцо, содержащее гетероатом, например,  ,  и  , каждый считается арилом в соответствии с определением в данном документе. Термин «гетероарил» относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат по меньшей мере один гетероатом, такой как N, O и S, причем атомы азота и серы необязательно окислены, и атом(ы) азота необязательно кватернизированы. Таким образом, термин «гетероарил» включает гетероарильные группы с конденсированным кольцом (то есть множество колец, конденсированных вместе, причем по меньшей мере одно из конденсированных колец является гетероароматическим кольцом), например,  ,  ,  ,  и  , которые считаются гетероарилом. 5,6–членное конденсированное кольцо гетероарилена относится к двум кольцам, конденсированным вместе, причем одно кольцо имеет 5 членов, а другое кольцо имеет 6 членов, и при этом по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Аналогично, 6,6–членное конденсированное кольцо гетероарилена относится к двум кольцам, конденсированным вместе, причем одно кольцо имеет 6 членов, а другое кольцо имеет 6 членов, и при этом по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. И 6,5–членное конденсированное кольцо гетероарилена относится к двум кольцам, конденсированным вместе, причем одно кольцо имеет 6 членов, а другое кольцо имеет 5 членов, и при этом по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Гетероарильную группу можно присоединить к остальной части

молекулы через атом углерода или гетероатом. Неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают фенил, нафтил, пирролил, пиразолил, пиридазинил, триазинил, пиримидинил, имидазолил, пиразинил, пуринил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурил, тиенил, пиридил, пиримидил, бензотиазолил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензофуран, изобензофуранил, индолил, изоиндолил, бензотиофенил, изохинолил, хиноксалинил, хинолил, 1–нафтил, 2–нафтил, 4–бифенил, 1–пирролил, 2–пирролил, 3–пирролил, 3–пиразолил, 2–имидазолил, 4–имидазолил, пиразинил, 2–оксазолил, 4–оксазолил, 2–фенил–4–оксазолил, 5–оксазолил, 3–изоксазолил, 4–изоксазолил, 5–изоксазолил, 2–тиазолил, 4–тиазолил, 5–тиазолил, 2–фурил, 3–фурил, 2–тиенил, 3–тиенил, 2–пиридил, 3–пиридил, 4–пиридил, 2–пиримидил, 4–пиримидил, 5–бензотиазолил, пуринил, 2–бензимидазолил, 5–индолил, 1–изохинолил, 5–изохинолил, 2–хиноксалинил, 5–хиноксалинил, 3–хинолил и 6–хинолил. Заместители для каждой из указанных выше арильных и гетероарильных кольцевых систем выбирают из группы приемлемых заместителей, описанных ниже. «Арилен» и «гетероарилен», один или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, полученный из арила и гетероарила, соответственно. Заместитель гетероарильной группы может быть связан –О– с кольцевым гетероатомом азота.

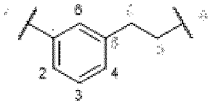
[0053] Спироциклические кольца представляют собой два или более кольца, в которых смежные кольца присоединены через один атом. Отдельные кольца внутри спироциклических колец могут быть одинаковыми или различными. Отдельные кольца в спироциклических кольцах могут быть замещенными или незамещенными и могут иметь заместители, отличающиеся от других отдельных колец в наборе спироциклических колец. Возможные заместители для отдельных колец в спироциклических кольцах являются возможными заместителями для того же кольца, когда они не входят в состав спироциклических колец (например, заместители для циклоалкильных или гетероциклоалкильных колец). Спироциклические кольца могут представлять собой замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, и отдельные кольца в группе спироциклических колец могут представлять собой любые из непосредственно предшествующего списка, включая наличие всех колец одного типа (например, все кольца являются замещенным гетероциклоалкиленом, причем каждое кольцо может являться одинаковым или различным замещенным гетероциклоалкиленом). Когда речь идет о спироциклической кольцевой системе, гетероциклические спироциклические кольца означают спироциклические кольца, в которых по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероциклическое кольцо, и при том, что каждое кольцо может представлять собой другое кольцо. Когда речь идет о спироциклической кольцевой системе, замещенные

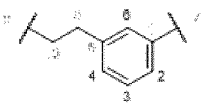
спироциклические кольца означают, что по меньшей мере одно кольцо является замещенным, и каждый заместитель может необязательно быть различным.

[0054] Символ « ⁓ » обозначает точку присоединения химического фрагмента к остатку молекулы или химической формулы.

[0055] В контексте данного документа, термин «оксо» означает кислород, который связан двойной связью с атомом углерода.

[0056] Термин «алкиларилен» представляет собой арильный фрагмент, ковалентно связанный с алкиленовым фрагментом (также называемым в данном документе, как алкиленовый линкер). В вариантах осуществления изобретения алкилариленовая группа имеет формулу:



или


.

[0057] Алкилариленовый фрагмент может быть замещен по (например, группой заместителя) алкиленовому фрагменту или ариленовому линкеру (например, по атомом углерода 2, 3, 4 или 6) галогеном, оксо, $–N_3$, $–CF_3$, $–CCl_3$, $–CBr_3$, $–CI_3$, –CN, –CHO, –OH, $–NH_2$, –COOH, $–CONH_2$, $–NO_2$, –SH, $–SO_2CH_3$ $–SO_3H$, $–OSO_3H$, $–SO_2NH_2$, —$NHNH_2$, —ONH_2, —NHC(O)$NHNH_2$, замещенным или незамещенным $C_1–C_5$ алкилом или замещенным или незамещенным 2–5 членным гетероалкилом). В вариантах осуществления изобретения алкиларилен является незамещенным.

[0058] Каждый из приведенных выше терминов (например, «алкил», «гетероалкил», «арил» и «гетероарил») включает как замещенную, так и незамещенную формы указанного радикала. Предпочтительные заместители для каждого типа радикалов приведены ниже.

[0059] Заместители для алкильных и гетероалкильных радикалов (включая те группы, которые часто относятся к алкилену, алкенилу, гетероалкилену, гетероалкенилу, алкинилу, циклоалкилу, гетероциклоалкилу, циклоалкенилу и гетероциклоалкенилу) могут представлять собой одну или более групп, выбранных из, но не ограничивающихся ими, –OR', =O, =NR', =N–OR', –NR'R", –SR', –галоген, –SiR'R"R"', –OC(O)R', –C(O)R', $–CO_2R'$, –CONR'R", –OC(O)NR'R", –NR"C(O)R', –NR'–C(O)NR"R"', $–NR"C(O)_2R'$, –NR–C(NR'R"R"')=NR"", –NR–C(NR'R")=NR"', $–S(O)R'$, $–S(O)_2R'$, $–S(O)_2NR'R"$, $–NRSO_2R'$, —NR'NR"R"', —ONR'R", —NR'C(O)NR"NR"'R"", –CN, $–NO_2$, $–NR'SO_2R"$, –NR'C(O)R", –NR'C(O)–OR", –NR'OR", числом в диапазоне от нуля до (2m'+1), где m' равно общему числу атомов углерода в таком радикале. R, R', R", R"' и R"" каждый предпочтительно независимо относятся к водороду, галогену, замещенному или незамещенному гетероалкилу, замещенному или незамещенному циклоалкилу, замещенному или незамещенному гетероциклоалкилу, замещенному или незамещенному арилу (например, арил, замещенный 1–3 галогенами), замещенному или незамещенному гетероарилу, замещенному или незамещенному алкилу, алкокси или тиоалкокси группам или арилалкильным группам. Если соединение по данному изобретению включает более

одной группы R, например, каждая из групп R выбрана независимо, равно как каждая группа R', R", R'" и R"", когда присутствует более одной из указанных групп. Когда R' и R" присоединены к одному и тому же атому азота, их можно объединить с атомом азота с образованием 4–, 5–, 6– или 7–членного кольца. Например, –NR'R" включает, но не ограничивается ими, 1–пирролидинил и 4–морфолинил. Из приведенного выше обсуждения заместителей специалисту в данной области техники будет понятно, что термин «алкил» предназначен для того, чтобы включать группы с атомами углерода, связанные с группами, отличными от водорода, такие как галогеналкил (например, CF_3 и $–CH_2CF_3$) и ацил (например, $–C(O)CH_3$, $–C(O)CF_3$, $–C(O)CH_2CH_3$ и тому подобное).

[0060] Подобно заместителям, описанным для алкильного радикала, заместители для арильных и гетероарильных групп варьируются и выбраны, например, из: –OR', –NR'R", –SR', –галоген, –SiR'R"R'", –OC(O)R', –C(O)R', $–CO_2R'$, –CONR'R", –OC(O)NR'R", –NR"C(O)R', –NR'–C(O)NR"R'", $–NR"C(O)_2R'$, –NR–C(NR'R"R'")=NR"", –NR–C(NR'R")=NR'", $–S(O)R'$, $–S(O)_2R'$, $–S(O)_2NR'R"$, $–NRSO_2R'$, —NR'NR"R'", —ONR'R", —NR'C(O)NR"NR'"R"", –CN, $–NO_2$, –R', $–N_3$, $–CH(Ph)_2$, фтор(C_1–C_4)алкокси и фтор(C_1–C_4)алкил, $–NR'SO_2R"$, –NR'C(O)R", –NR'C(O)–OR", –NR'OR", числом в диапазоне от нуля до суммарного числа свободных валентностей в ароматической кольцевой системе; и где R', R", R'" и R"" предпочтительно независимо выбирают из водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. Если соединение, описанное в данном изобретении, содержит более одной R группы, например, каждая из R групп выбрана независимо, равно как каждая группа R', R", R'" и R"", когда присутствует более одной из данных групп.

[0061] Заместители для колец (например, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, циклоалкилен, гетероциклоалкилен, арилен или гетероарилен) могут быть изображены в виде заместителей в кольце, а не при конкретном атоме кольца (обычно называемых подвижным заместителем). В таком случае заместитель может быть присоединен к любому из атомов кольца (подчиняясь правилам химической валентности), а в случае конденсированных колец или спироциклических колец заместитель, изображенный как связанный с одним членом конденсированных колец или спироциклических колец (подвижный заместитель в одном кольце) может быть заместителем в любом из конденсированных колец или спироциклических колец (подвижный заместитель в нескольких кольцах). Когда заместитель присоединен к кольцу, но не к определенному атому (подвижный заместитель), а индекс для заместителя представляет собой целое число больше единицы, несколько заместителей могут находиться при одном атоме, одном кольце, разных атомах, разных конденсированных кольцах, разных спироциклических кольцах, и каждый заместитель может необязательно быть различным. Если точка присоединения кольца к остатку молекулы не ограничена одним атомом (подвижный заместитель), то точкой присоединения может быть любой

атом кольца, а в случае конденсированного кольца или спироциклического кольца любой атом любого из конденсированных колец или спироциклических колец при соблюдении правил химической валентности. Когда кольцо, конденсированные кольца или спироциклические кольца содержат один или более кольцевых гетероатомов, а кольцо, конденсированные кольца или спироциклические кольца изображены с еще одним подвижным заместителем (включая, но не ограничиваясь ими, точки присоединения к остальной части молекулы), подвижные заместители могут быть связаны с гетероатомами. Где изображены кольцевые гетероатомы, связанные с одним или более атомами водорода (например, кольцевой азот с двумя связями с кольцевыми атомами и третей связью с водородом) в структуре или формуле с подвижным заместителем, когда гетероатом связан с подвижным заместителем, понятно, что заместитель заменяет водород при соблюдении правил химической валентности.

[0062] Два или более заместителя необязательно могут быть соединены с образованием арильных, гетероарильных, циклоалкилаьных или гетероциклоалкильных групп. Такие так называемые кольцеобразующие заместители обычно, хотя и не обязательно, присоединены к структуре циклического основания. В одном варианте осуществления изобретения образующие кольцо заместители присоединены к смежным членам основной структуры. Например, два образующих кольцо заместителя, присоединенные к смежным членам циклической базовой структуры, образуют конденсированную кольцевую структуру. В другом варианте осуществления изобретения образующие кольцо заместители присоединены к одному члену основной структуры. Например, два образующих кольцо заместителя, присоединенные к одному члену циклической основной структуры, образуют конденсированную кольцевую структуру. В еще одном варианте осуществления изобретения образующие кольцо заместители присоединены к несмежным членам основной структуры.

[0063] Два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут необязательно образовывать кольцо формулы –T–C(O)–$(CRR')_q$–U–, где T и U независимо представляют собой –NR–, –O–, –CRR'– или одинарную связь и q равно целому числу от 0 до 3. Альтернативно, два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно замещены заместителем формулы –A–$(CH_2)_r$–B–, где A и B независимо представляют собой –CRR'–, –O–, –NR–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$–, –$S(O)_2$NR'– или одинарную связь и r равно целому числу от 1 до 4. Одна из одинарных связей образовавшегося нового кольца может быть необязательно заменена двойной связью. Альтернативно, два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы –$(CRR')_s$–X'– $(C''R''R''')_d$–, где s и d независимо представляют собой целые числа от 0 до 3 и X' представляет собой –O–, –NR'–, –S–, –S(O)–, –$S(O)_2$– или –$S(O)_2$NR'–. Заместители R, R', R'' и R''' предпочтительно независимо выбирают из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила,

замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

[0064] В контексте данного документа термины «гетероатом» или «кольцевой гетероатом» предназначены для того, чтобы включать кислород (O), азот (N), серу (S), фосфор (P), бор (B) и кремний (Si).

[0065] «Группа заместителей», в контексте данного документа, означает группу, выбранную из следующих фрагментов:

(A) оксо, галоген, CCl_3, CBr_3, CF_3, CI_3, $CHCl_2$, $CHBr_2$, CHF_2, CHI_2, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2F, CH_2I, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, SO_3H, SO_4H, SO_2NH_2, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $NHSO_2H$, NHC(O)H, NHC(O)OH, NHOH, $OCCl_3$, OCF_3, $OCBr_3$, OCI_3,$OCHCl_2$, $OCHBr_2$, $OCHI_2$, $OCHF_2$, OCH_2Cl, OCH_2Br, OCH_2F, OCH_2I, незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный), и

(B) алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный), замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:

(i) оксо, галогена, CCl_3, CBr_3, CF_3, CI_3, $CHCl_2$, $CHBr_2$, CHF_2, CHI_2, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2F, CH_2I, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, SO_3H, SO_4H, SO_2NH_2, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $NHSO_2H$, NHC(O)H, NHC(O)OH, NHOH, $OCCl_3$, OCF_3, $OCBr_3$, OCI_3,$OCHCl_2$, $OCHBr_2$, $OCHI_2$, $OCHF_2$, OCH_2Cl, OCH_2Br, OCH_2F, OCH_2I, незамещенного алкила (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), незамещенного гетероалкила (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), незамещенного циклоалкила (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), незамещенного арила (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный), и

(ii) алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или

гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный), замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из:

(a) оксо, галогена, CCl_3, CBr_3, CF_3, CI_3, $CHCl_2$, $CHBr_2$, CHF_2, CHI_2, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2F, CH_2I, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, SO_3H, SO_4H, SO_2NH_2, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $NHSO_2H$, NHC(O)H, NHC(O)OH, NHOH, $OCCl_3$, OCF_3, $OCBr_3$, OCI_3,$OCHCl_2$, $OCHBr_2$, $OCHI_2$, $OCHF_2$, OCH_2Cl, OCH_2Br, OCH_2F, OCH_2I, незамещенного алкила (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), незамещенного гетероалкила (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), незамещенного циклоалкила (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), незамещенного арила (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный), и

(b) алкила (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), гетероалкила (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), циклоалкила (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), арила (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный), замещенные по меньшей мере одним заместителем, выбранным из: оксо, галогена, CCl_3, CBr_3, CF_3, CI_3, $CHCl_2$, $CHBr_2$, CHF_2, CHI_2, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2F, CH_2I, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, SO_3H, SO_4H, SO_2NH_2, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $NHSO_2H$, NHC(O)H, NHC(O)OH, NHOH, $OCCl_3$, OCF_3, $OCBr_3$, OCI_3,$OCHCl_2$, $OCHBr_2$, $OCHI_2$, $OCHF_2$, OCH_2Cl, OCH_2Br, OCH_2F, OCH_2I, незамещенного алкила (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), незамещенного гетероалкила (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), незамещенного циклоалкила (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), незамещенного арила (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0066] «Ограниченный по размеру заместитель» или «группа ограниченного по размеру заместителя» в контексте данного документа означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «группы заместителя», где каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_{20} алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2–20 членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_8 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3–8 членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или

незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6–C_{10} арил, и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5–10 членный гетероарил.

[0067] «Низший заместитель» или «группа низшего заместителя», в контексте данного документа, означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для «группы заместителя», где каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_8 алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2–8 членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_7 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилпредставляет собой замещенный или незамещенный 3–7 членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6–C_{10} арил, и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5–9 членный гетероарил.

[0068] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждая замещенная группа, описанная в соединениях по данному изобретению, замещена по меньшей мере одной группой заместителя. Более конкретно, в некоторых вариантах осуществления изобретения каждый замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен, описанные в соединениях по данному изобретению, замещены по меньшей мере одной группой заместителя. В других вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одна или все из указанных групп являются замещенными по меньшей мере одной ограниченной по размеру группой заместителя. В других вариантах осуществления изобретения по меньшей мере одна или все из указанных групп являются замещенными по меньшей мере одной группой низшего заместителя.

[0069] В других вариантах осуществления соединений по данному изобретению каждый замещенный или незамещенный алкил может представлять собой замещенный или незамещенный C_1–C_{20} алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2–20 членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_8 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3–8 членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6–C_{10} арил и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5–10 членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединений по данному изобретению каждый замещенный или незамещенный алкилен представляет

собой замещенный или незамещенный C_1–C_{20} алкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 2–20 членный гетероалкилен, каждый замещенный или незамещенный циклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_8 циклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 3–8 членный гетероциклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный арилен представляет собой замещенный или незамещенный C_6–C_{10} арилен и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарилен представляет собой замещенный или незамещенный 5–10 членный гетероарилен.

[0070] В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_8 алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2–8 членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_7 циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3–7 членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6–C_{10} арил и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5–9 членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления изобретения, каждый замещенный или незамещенный алкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_8 алкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 2–8 членный гетероалкилен, каждый замещенный или незамещенный циклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_7 циклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 3–7 членный гетероциклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный арилен представляет собой замещенный или незамещенный C_6–C_{10} арилен и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарилен представляет собой замещенный или незамещенный 5–9 членный гетероарилен. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой виды химических веществ, указанные в разделе «Примеры», на фигурах или в таблицах ниже.

[0071] В вариантах осуществления изобретения замещенный или незамещенный фрагмент (например, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен и/или замещенный или незамещенный гетероарилен) представляет собой незамещенный (например, представляет собой незамещенный алкил, незамещенный

гетероалкил, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклоалкил, незамещенный арил, незамещенный гетероарил, незамещенный алкилен, незамещенный гетероалкилен, незамещенный циклоалкилен, незамещенный гетероциклоалкилен, незамещенный арилен и/или незамещенный гетероарилен, соответственно). В вариантах осуществления изобретения замещенный или незамещенный фрагмент (например, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен и/или замещенный или незамещенный гетероарилен) представляет собой замещенный (например, представляет собой замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен, и/или замещенный гетероарилен, соответственно).

[0072] В вариантах осуществления изобретения замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен, и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, причем если замещенный фрагмент замещен множеством групп заместителей, каждая группа заместителя необязательно может быть различной. В вариантах осуществления изобретения, если замещенный фрагмент замещен с множеством групп заместителей, причем каждая группа заместителей другая.

[0073] В вариантах осуществления изобретения замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен, и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной ограниченной по размеру группой заместителя, причем, если замещенный фрагмент замещен множеством ограниченных по размеру групп заместителей, то каждая ограниченная по размеру группа заместителя может необязательно быть различной. В вариантах осуществления изобретения, если замещенный фрагмент замещен с множеством ограниченных по размеру групп заместителей, то каждая группа ограниченного по размеру заместителя различная.

[0074] В вариантах осуществления изобретения замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен,

замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен, и/или замещенный гетероарилен) замещен по меньшей мере одной группой заместителя, причем если замещенный фрагмент замещен множеством групп низших заместителей, каждая группа низшего заместителя необязательно может быть различной. В вариантах осуществления изобретения, если замещенный фрагмент замещен с множеством групп низших заместителей, то каждая группа низшего заместителя различная.

[0075] В вариантах осуществления изобретения замещенный фрагмент (например, замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен, и/или замещенный гетероарилен) представляет собой замещенный по меньшей мере одной группой заместителя, ограниченной по размеру группой заместителя или группой низшего заместителя; при этом если замещенный фрагмент замещен множеством групп, выбранных из групп заместителей, ограниченных по размеру групп заместителей или групп низших заместителей; то каждая группа заместителей, ограниченная по размеру группа заместителя или группа низшего заместителя могут необязательно быть различными. В вариантах осуществления изобретения, если замещенный фрагмент замещен множеством групп, выбранных из групп заместителей, групп заместителей ограниченных по размеру и групп низших заместителей; каждая группа заместителя, группа заместителя, ограниченная по размеру и/или группа низшего заместителя являются различной.

[0076] Некоторые соединения по данному изобретению имеют асимметрические атомы углерода (оптические или хиральные центры) или двойные связи; энантиомеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизометрические формы, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)– , так и (S)– или, как (D)–, так и (L)– для аминокислот, а отдельные изомеры включены в объем данного изобретения. Соединения по данному изобретению не включают те соединения, которые, как известно в данной области, слишком нестабильны для синтеза и/или выделения. Подразумевается, что данное изобретение включает соединения в рацемической и оптически чистой формах. Оптически активные (R)– и (S)– или (D)– и (L)– изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием традиционно принятых методик. Если описанные в данном документе соединения содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают и E, и Z геометрические изомеры.

[0077] В контексте данного документа термин «изомеры» относится к соединениям, имеющим одинаковое количество и тип атомов и, следовательно, одинаковую молекулярную массу, но различающимся в отношении структурного расположения или конфигурации атомов.

[0078] В контексте данного документа термин «таутомер» относится к одному из двух или более структурных изомеров, которые существуют в равновесии и которые легко превращаются из одной изомерной формы в другую.

[0079] Специалисту в данной области будет очевидно, что некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в таутомерных формах, причем все такие таутомерные формы соединений входят в объем данного изобретения.

[0080] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение всех стереохимических форм структуры; то есть конфигурации R и S для каждого асимметрического центра. Следовательно, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси данных соединений входят в объем данного изобретения.

[0081] Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также подразумевают включение соединений, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, за исключением замены водорода дейтерием или тритием или замены углерода ^{13}C– или ^{14}C–обогащенным углеродом входят в объем данного изобретения.

[0082] Соединения по данному изобретению могут также содержать неестественные пропорции атомных изотопов у одного или более атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть мечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^{3}H), иод–125 (^{125}I) или углерод–14 (^{14}C). Все изотопные варианты соединений по данному изобретению, независимо от того, радиоактивны они или нет, включены в объем данного изобретения.

[0083] Следует отметить, что по всей заявке альтернативы написаны в группах Маркуша, например, каждое аминокислотное положение содержит более одной возможной аминокислоты. Конкретно предполагается, что каждый член группы Маркуша должен рассматриваться отдельно, таким образом включая в себя другой вариант осуществления изобретения, и группа Маркуша не должна читаться как единичный фрагмент.

[0084] «Аналог» используется в соответствии с его обычным значением в химии и биологии и относится к химическому соединению, которое структурно аналогично другому соединению (то есть так называемому «эталонному» соединению), но отличается по составу. например, при замене одного атома атомом другого элемента или в присутствии конкретной функциональной группы, или замене одной функциональной группы другой функциональной группой, или абсолютной стереохимии одного или более хиральных центров эталонного соединения. Соответственно, аналогом является соединение, которое аналогично или сопоставимо по функции и внешнему виду, но не по структуре или происхождению с эталонным соединением.

[0085] Термины в единственном числе, как используются в данном документе, означают один или более. Кроме того, фраза «замещенный [n]», в контексте данного документа, означает, что указанная группа может быть заменена одним или более из

любого или всех из названных заместителей. Например, когда группа, такая как алкильная или гетероарильная группа, «замещена незамещенным C_1–C_{20} алкилом или незамещенным 2–20 членным гетероалкилом», данная группа может содержать один или более незамещенных C_1–C_{20} алкилов, и/или один или более незамещенных 2–20 членных гетероалкилов.

[0086] Кроме того, если фрагмент замещен заместителем R, группу можно обозначить как «R–замещенную». Когда фрагмент является R–замещенным, данный фрагмент представляет собой замещенный по меньшей мере одним заместителем R, а каждый заместитель R необязательно различный. Если конкретная группа R присутствует в описании химического рода (такого как формула (I)), римский алфавитный символ или дополнительное число может использоваться для различения каждого вида данной конкретной группы R. Например, когда присутствует множество заместителей R^1, то каждый заместитель R^1 может быть определен в виде $R^{1.1}$ $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, и т. д., причем каждый $R^{1.1}$ $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и т. д. определен в пределах объема определения R^1 и необязательно отличается.

[0087] В контексте данного документа термин «детектируемый фрагмент» относится к фрагменту, который может быть ковалентно или нековалентно присоединен к соединению или биомолекуле, которые могут быть обнаружены, например, с использованием методов, известных в данной области техники. В вариантах осуществления изобретения детектируемый фрагмент присоединен ковалентно. Детектируемый фрагмент может обеспечивать визуализацию присоединенного соединения или биомолекулы. Детектируемый фрагмент может указывать на контакт между двумя соединениями. Примерами обнаруживаемых фрагментов являются флуорофоры, антитела, реакционноспособные красители, радиомеченые фрагменты, магнитные контрастные агенты и квантовые точки. Типичные флуорофоры включают флуоресцеин, родамин, GFP, кумарин, FITC, Alexa fluor, Cy3, Cy5, BODIPY и цианиновые красители. Типичные радионуклиды включают фтор–18, галлий–68 и медь–64. Типичные магнитные контрастные агенты включают гадолиний, оксид железа и железо, платину и марганец.

[0088] Описание соединений по данному изобретению ограничено принципами образования химической связи, известными специалистам в данной области техники. Соответственно, когда группа может быть замещена одним или более заместителями, такие замещения выбирают так, чтобы соответствовать принципам образования химической связи и давать соединения, которые не являются нестабильными по своей природе и/или были бы известны одному из средних специалистов в данной области, может быть нестабильным в условиях окружающей среды, таких как водные, нейтральные и несколько известных физиологических условий. Например, гетероциклоалкил или гетероарил присоединяется к остальной части молекулы через кольцевой гетероатом в соответствии с принципами химической связи, известными специалистам в данной области техники, тем самым избегая нестабильных по своей природе соединений.

[0089] Термин «фармацевтически приемлемые соли» предназначен для того, чтобы включать соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, обнаруженных в описанных в данном документе соединениях. Когда соединения по данному изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания, как в чистом виде, так и в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают натриевую, калиевую, кальциевую, аммониевую, органическую амино или магниевую соль или аналогичную соль. Когда соединения по данному изобретению содержат относительно основные функциональные группы, соли присоединения кислот могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты, как чистой, так и в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, углекислота, монокарбоновая, фосфорная, моногидрофосфат, дигидрофосфат, серная, гидросульфат, иодистоводородная или фосфористая кислоты и тому подобное, а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, субериновая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п–толилсульфоновая, лимонная, винная, щавелевая, метансульфоновая и тому подобное. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и тому подобное, и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактуроновая кислоты и тому подобное (см., например, Berge et al., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, **1977**, 66, 1–19). Некоторые конкретные соединения по данному изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли основания или кислоты.

[0090] Таким образом, соединения по данному изобретению могут существовать в виде солей, например с фармацевтически приемлемыми кислотами. Данное изобретение включает такие соли. Неограничивающие примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, фосфаты, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, пропионаты, тартраты (например, (+)–тартраты, (–)–тартраты или их смеси, включая рацемический смеси), сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота, и соли четвертичного аммония (например, метилиодид, этилиодид и тому подобное). Данные соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

[0091] Нейтральные формы соединений предпочтительно регенерируют путем приведения в контакт данной соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционно принятым способом. Исходная форма соединения может

отличаться от разнообразных солевых форм некоторыми физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях.

[0092] В дополнение к солевым формам в данном изобретении предложены соединения, которые находятся в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных в данном документе, представляют собой те соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в физиологических условиях для получения соединений по данному изобретению. Пролекарства описанных в данном документе соединений могут быть превращены in vivo после введения. Кроме того, пролекарства могут быть превращены в соединения по данному изобретению химическими или биохимическими методами в среде ex vivo, такой как, например, при контакте с подходящим ферментом или химическим реагентом.

[0093] Определенные соединения по данному изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В общем, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и включены в объем данного изобретения. Определенные соединения по данному изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В общем, все физические формы эквивалентны для применения, предусмотренного данным изобретением, и предназначены для того, чтобы находиться в пределах объема данного изобретения.

[0094] Термины «полипептид», «пептид» и «белок» используются в данном документе взаимозаменяемо для обозначения полимера из аминокислотных остатков, причем полимер может быть необязательно конъюгирован с фрагментом, который не состоит из аминокислот. Термины применяются к аминокислотным полимерам, в которых один или более аминокислотных остатков представляют собой искусственный химический миметик соответствующей встречающейся в природе аминокислоты, а также к встречающимся в природе аминокислотным полимерам и не встречающемуся в природе аминокислотному полимеру.

[0095] Полипептид или клетка являются «рекомбинантными», когда они являются искусственными или сконструированными, или получены из, или содержат искусственный или сконструированный белок или нуклеиновую кислоту (например, не встречающуюся в природе или недикого типа). Например, полинуклеотид, который вставлен в вектор или любое другое гетерологичное местоположение, например, в геном рекомбинантного организма так, что он не связан с нуклеотидными последовательностями, которые обычно фланкируют полинуклеотид, как он встречается в природе, является рекомбинантным полинуклеотидом. Белок, экспрессируемый in vitro или in vivo из рекомбинантного полинуклеотида, является примером рекомбинантного полипептида. Аналогично, полинуклеотидная последовательность, которая не встречается в природе, например, вариант встречающегося в природе гена, является рекомбинантной.

[0096] «Совместное введение» означает, что композицию, описанную в данном документе, вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после введения

одного или более дополнительных способов лечения. Соединения по данному изобретению могут вводить отдельно или могут вводить пациенту одновременно. Под совместным введением подразумевается одновременное или последовательное введение соединений по отдельности или в комбинации (более одного соединения). Таким образом, препараты также можно комбинировать, когда это желательно, с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации). Композиции по данному изобретению могут быть доставлены трансдермально, местным путем, в виде палочек для аппликатора, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

[0097] Термин «клетка» в контексте данного документа относится к клетке, выполняющей метаболическую или другую функцию, достаточную для сохранения или репликации своей геномной ДНК. Клетка может быть идентифицирована известными в данной области способами, включая, например, наличие неповрежденной мембраны, окрашивание определенным красителем, способность продуцировать потомство или, в случае гамет, способность соединяться со второй гаметой для произведения жизнеспособного потомства. Клетки могут включать прокариотические и эукариотические клетки. Прокариотические клетки включают, но не ограничиваются ими, бактерии. Эукариотические клетки включают, но не ограничиваются ими, дрожжевые клетки и клетки, полученные из растений и животных, например клеток млекопитающих, насекомых (например, spodoptera) и человека. Клетки могут быть подходящими, когда они естественным образом не прилипают или были обработаны, чтобы не прилипать к поверхностям, например, путем трипсинизации.

[0098] Термины «лечащий» или «лечение» относятся к любому успеху или признаку успеха в лечении или облегчении симптомов травмы, патологии или состояния, включая любые объективные или субъективные параметры, такие как ослабление боли, ремиссия, ослабление симптомов или перевод травмы, патологии или состояния в легче переносимую пациентом форму, замедление скорости развития дегенеративных изменений или угасания функции, перевод итоговой точки дегенеративных изменений в менее угнетающую для пациента форму, улучшение физического или умственного состояния пациента. Лечение или облегчение симптомов может основываться на объективных или субъективных параметрах; включая результаты врачебного осмотра, психоневрологических обследований и/или психиатрических обследований. Например, определенные способы, представленные в данном документе, успешно лечат рак путем снижения частоты возникновения рака и/или вызывания ремиссии рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения описанных в данном документе композиций или способов лечение рака включает замедление скорости роста или распространения раковых клеток, уменьшение метастазирования или уменьшение роста метастатических опухолей. Термин «лечение» и его спряжения включают предотвращение травмы, патологии, патологического состояния или заболевания. В вариантах осуществления изобретения «лечение» не включает предотвращение.

[0099] «Эффективное количество» представляет собой количество, достаточное для того, чтобы соединение достигло поставленной цели относительно отсутствия соединения (например, для достижения эффекта, для которого его вводят, лечения заболевания, снижения активности фермента, увеличения активности фермента, снижения пути передачи сигнала, уменьшения одного или более симптомов заболевания или патологического состояния (например, уменьшение сигнального пути, стимулируемого ГТФ связью K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), уменьшения активности сигнального пути K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), уменьшения активности сигнального пути K–Ras4A, уменьшения активности сигнального пути K–Ras4B, уменьшения активности сигнального пути мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), ингибирования связывания K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с SOS, ингибирования связывания K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с GEF, уменьшения локализации K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с мембраной, уменьшения пренилирования K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), ингибирования локализации K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с мембраной). Примером «эффективного количества» является количество, достаточное для содействия лечению, профилактике или уменьшению симптома или симптомов заболевания, которое также можно назвать «терапевтически эффективным количеством». «Уменьшение» симптома или симптомов (и грамматических эквивалентов данной фразы) означает уменьшение тяжести или частоты симптома (ов) или устранение симптома (ов). «Профилактически эффективное количество» лекарственного средства представляет собой количество лекарственного средства, которое при введении субъекту будет оказывать намеченный профилактический эффект, например предотвращение или задержка начала (или повторного возникновения) травмы, заболевания, патологии или состояния или уменьшение вероятности возникновения (или повторения) травмы, заболевания, патологии или состояния или их симптомов. Полный профилактический эффект не обязательно происходит при введении одной дозы и может происходить только после введения серии доз. Таким образом, профилактически эффективное количество может быть введено за одно или более введений. «Количество, снижающее активность», в контексте данного документа, относится к количеству антагониста, необходимому для снижения активности фермента по сравнению с отсутствием антагониста. Термин «количество, нарушающее функцию», в контексте данного документа, относится к количеству антагониста, необходимому для нарушения функции фермента или белка относительно отсутствия антагониста (например, нарушения белково–белкового взаимодействия между K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) и связывающего белка, сигнализирующего такой путь, такого как PI3K, нарушающему взаимодействие K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) и GEF, нарушающему взаимодействие K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) и SOS, нарушающего взаимодействие K–Ras (например, K–Ras

4A человека и/или K–Ras 4B человека) с Raf, нарушающего локализацию K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) в мембране, нарушающего пренилирование K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)). Точные количества будут зависеть от цели лечения и будут определены специалистом в данной области с использованием известных методик (см., например, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (тома 1–3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20–е издание, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

[0100] «Контроль» или «контрольный эксперимент» используется в соответствии с его очевидным обычным значением и относится к эксперименту, в котором субъекты или реагенты эксперимента рассматриваются как в параллельном эксперименте, за исключением пропуска процедуры, реагента или переменной эксперимента. В некоторых случаях контроль используется в качестве стандарта сравнения при оценке экспериментальных эффектов. В некоторых вариантах осуществления изобретения контроль представляет собой измерение активности (например, сигнального пути) белка (например, K–Ras, мутант K–Ras, K–Ras G12C, K–Ras G12D, K–Ras G13C, K–Ras G13D, K–Ras G12V, K–Ras G12S) в отсутствие соединения, описанного в данном документе (включая варианты осуществления изобретения, примеры, фигуры или таблицы).

[0101] «Приведение в контакт» используется в соответствии с его очевидным обычным значением и относится к процессу, позволяющему по меньшей мере двум различным частицам (например, химическим соединениям, включая биомолекулы или клетки) стать достаточно проксимальными для реакции, взаимодействия или физического прикосновения. Должно быть понятно; однако полученный продукт реакции может быть получен непосредственно по реакции между добавленными реагентами или из промежуточного продукта из одного или более из добавленных реагентов, которые могут быть получены в реакционной смеси.

[0102] Термин «приведение в контакт» может включать обеспечение возможности двум частицам вступать в реакцию, взаимодействовать или физически касаться, причем эти две частицы могут представлять собой соединение, как описано в данном документе, и белок или фермент (например, K–Ras, K–Ras4A, K–Ras4B, мутант K–Ras, K–Ras G12C, K–Ras G13C, K–Ras G12D, K–Ras G13D, K–Ras G12V, K–Ras G12S). В некоторых вариантах осуществления изобретения белок может представлять собой K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения белок может представлять собой мутант K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, K–Ras G12C, K–Ras G13C, K–Ras G12D, K–Ras G13D, K–Ras G12V, K–Ras G12S). В некоторых вариантах осуществления изобретения белок может представлять собой K–Ras4A. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок может представлять собой K–Ras4B. В некоторых вариантах осуществления изобретения приведение в контакт позволяет соединению, описанному в данном документе, взаимодействовать с белком или ферментом,

вовлеченным в путь передачи сигнала.

[0103] В соответствии с определением в данном документе термин «ингибирование», «ингибирует», «ингибирующий» и тому подобное в отношении взаимодействия белок–ингибитор означает отрицательное влияние (например, уменьшение) активности или функции белка (например, уменьшение пути передачи сигнала, стимулируемого ГТФ связью K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, K–Ras, K–Ras G12C, K–Ras G13C, K–Ras G12D, K–Ras G13D, K–Ras G12V, K–Ras G12S), нуклеотидного обмена, связывания эффекторного белка, активации эффекторного белка, связывания гуанинового фактора обмена (GEF), связывания SOS, GEF–облегченного обмена нуклеотидов, высвобождения фосфатов, высвобождения нуклеотидов, связывания нуклеотидов, локализации мембран, пренилирования белка) относительно активности или функции белка в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование относится к уменьшению заболевания или симптомов заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибирование относится к снижению активности пути передачи сигнала или пути передачи сигнала (например, уменьшение пути, включающего связанный с ГТФ K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, K–Ras, K–Ras G12C, K–Ras G13C, K–Ras G12D, K–Ras G13D, K–Ras G12V, K–Ras G12S), уменьшение пути с участием мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, K–Ras G12C, K–Ras G13C, K–Ras G12D, K–Ras G13D, K–Ras G12V, K–Ras G12S)). Таким образом, ингибирование включает по меньшей мере отчасти, частичную или полную блокировку стимуляции, снижение, предотвращение или задержку активации или инактивацию, десенсибилизацию или подавление сигнального пути или ферментативной активности или количества белка (например, K–Ras, K–Ras G12C, K–Ras G13C, K–Ras G12D, K–Ras G13D, K–Ras G12V, K–Ras G12S). В некоторых вариантах осуществления изобретения, ингибирование относится к ингибированию взаимодействия K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (K–Ras, K–Ras G12C, K–Ras G13C, K–Ras G12D, K–Ras G13D, K–Ras G12V, K–Ras G12S) с партнерами по связыванию сигнального пути (например, PI3K, SOS, Raf). В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование относится к ингибированию взаимодействия K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с GEF (например, SOS). В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование относится к ингибированию пренилирования K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование относится к ингибированию локализации K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) В некоторых вариантах осуществления изобретения ингибирование относится к ингибированию мембранной локализации K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека).

[0104] Термин «модулятор» относится к композиции, которая увеличивает или уменьшает уровень молекулы–мишени или функции (например, связывание эффекторного

белка, активация эффекторного белка, связывание фактора обмена гуанина (GEF), связывание SOS, пренилирование, локализация) целевой молекулы или физического состояния (например, K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) подклеточной локализации, посттрансляционного процессинга K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), модификаций посттрансляционного процессинга K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (пренилирование)) мишени молекулы (например, мишень может представлять собой K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) и функцией может быть гидролиз ГТФ или активация сигнального пути, который активируется ГТФ связью K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), взаимодействия K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с партнерами по связыванию белка (например, PI3K, SOS, Raf)) относительно отсутствия данной композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения K–Ras модулятор болезни (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой соединение, которое уменьшает тяжесть одного или более симптомов заболевания, связанного с K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, рак, метастатический рак) относительно отсутствия соединения. Модулятор K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой соединение, которое увеличивает или уменьшает активность или функцию или уровень активности или уровень функции K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) в определенном физическом состоянии относительно отсутствия соединения. Модулятор мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой соединение, которое увеличивает или уменьшает активность или функцию или уровень активности или уровень функции мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) в определенном физическом состоянии относительно отсутствия модулятора (например, соединения, описанного в данном документе). Модулятор K–Ras G12C, модулятор K–Ras G12D, модулятор K–Ras G13C, модулятор K–Ras G12V, модулятор K–Ras G12S или модулятор K–Ras G13D представляет собой соединение, которое увеличивает или уменьшает активность или функцию, или уровень активности, или уровень функции данного конкретного мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень данного конкретного мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень данного конкретного мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) в определенном физическом состоянии относительно отсутствия соединения. Ингибитор K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой соединение, которое уменьшает активность или функцию или уровень активности или уровень функции K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B

человека) или уровень K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) в определенном физическом состоянии относительно отсутствия соединения. Ингибитор мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой соединение, которое уменьшает активность или функцию или уровень активности или уровень функции мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) в определенном физическом состоянии относительно отсутствия соединения. Ингибитор K–Ras G12C, ингибитор K–Ras G12D, ингибитор K–Ras G13C, ингибитор K–Ras G12V, ингибитор K–Ras G12S или ингибитор K–Ras G13D представляет собой соединение, которое уменьшает активность или функцию, или уровень активности, или уровень функции данного конкретного мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень данного конкретного мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или уровень данного конкретного мутанта K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) в определенном физическом состоянии относительно отсутствия соединения.

[0105] Термин «модулировать» используется в соответствии с его очевидным обычным значением и относится к акту изменения или изменения одного или более свойств. «Модуляция» относится к процессу изменения или варьирования одного или более свойств. Например, применительно к воздействию модулятора на белок–мишень модуляция означает изменение путем увеличения или уменьшения свойства или функции молекулы–мишени или количества молекулы–мишени.

[0106] «Пациент» или «субъект, нуждающийся в этом» относится к живому организму, страдающему или склонному к заболеванию или патологическому состоянию, которое можно лечить путем введения фармацевтической композиции, предложенных в данном документе. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, крупный рогатый скот, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других животных, не являющихся млекопитающими. В некоторых вариантах реализации пациентом является человек.

[0107] «Заболевание» или «патологическое состояние» относится к состоянию или состоянию здоровья пациента или субъекта, которые можно лечить с помощью соединений или способов, предложенных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание представляет собой заболевание, связанное (например, вызванное) K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения заболевание представляет собой заболевание, связанное (например, вызванное) K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, K–Ras G12C, G13C, G12D, G12V, G12S или G13D) или аберрантной K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) активностью сигнального пути (например, рак легких, рак молочной железы, рак толстой

кишки, рак толстой и прямой кишки, рак поджелудочной железы, лейкоз). Примеры заболеваний, расстройств или патологических состояний включают, но не ограничиваются ими, рак. Примеры заболеваний, расстройств или патологических состояний включают, но не ограничиваются ими, MYH–ассоциированный полипоз. В некоторых случаях «заболевание» или «патологическое состояние» относится к раку. В некоторых случаях «заболевание» или «патологическое состояние» относится к MYH–ассоциированному полипозу. В некоторых других случаях «рак» относится к раку и карциномам человека, саркомам, аденокарциномам, лимфомам, лейкозам и т. д., включая солидный и лимфоидный рак, рак почек, молочных желез, легких, мочевого пузыря, толстой кишки, яичников, простаты, поджелудочной железы, желудка, мозга, головы и шеи, кожи, матки, яичка, глиому, пищевода и печени, включая гепатокарциному, лимфому, включая В–клеточную острую лимфобластную лимфому, неходжкинские лимфомы (например, лимфомы Беркитта, мелкоклеточные и крупноклеточные), лимфому Ходжкина, лейкоз (включая AML, ALL и CML) или множественную миелому.

[0108] В контексте данного документа термин «рак» относится ко всем типам рака, новообразований или злокачественных опухолей, обнаруженных у млекопитающих (например, людей), включая лейкоз, лимфому, карциномы и саркомы. Типичные виды рака, которые можно лечить с помощью соединения или способа, предложенных в данном документе, включают рак щитовидной железы, эндокринной системы, мозга, груди, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, печени, почек, легких, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, рак яичника, саркому, рак желудка, рак матки, медуллобластому, рак толстой и прямой кишок, рак поджелудочной железы. Дополнительные примеры включают болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичников, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественный рак мочевого пузыря, рак молочной железы, злокачественные новообразования поджелудочной железы, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфомы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполовой системы, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы рак, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному или рак предстательной железы.

[0109] Термин «лейкоз» в широком смысле относится к прогрессирующим, злокачественным заболеваниям кроветворных органов и обычно характеризуется искаженным распространением и развитием лейкоцитов и их предшественников в крови и костном мозге. Лейкоз обычно классифицируется клинически на основании (1) продолжительности и острого или хронического характера заболевания; (2) типа задействованной клетки; миелоидный (миелогенный), лимфоидный (лимфогенный) или моноцитарный; и (3) увеличения или не увеличения числа аномальных клеток в крови –

лейкемический или нелейкемический (сублейкемический). Типичные лейкозы, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленного в данном документе, включают, например, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфолейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, Т–клеточный лейкоз взрослых, нелейкемический лейкоз, лейкоцитемический лейкоз, базофильный лейкоз, недифференцируемый лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, лейкоз кожи, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкемия Гросса, гемобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лимфосаркомный лейкоз, базофильный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидный гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Негели, плазмоклеточный лейкоз, множественная миелома, плазмацитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, недифференцированный бластный лейкоз, сублейкемический лейкоз или лейкоз недифференцированных клеток.

[0110] В контексте данного документа, термин «лимфома» относится к группе раковых заболеваний, поражающих кроветворную и лимфоидную ткани. Он начинается в лимфоцитах, клетках крови, которые находятся главным образом в лимфатических узлах, селезенке, тимусе и костном мозге. Два основных типа лимфомы представляют собой неходжкинскую лимфому и заболевание Ходжкина. Заболевание Ходжкина составляет примерно 15% от всех диагностированных лимфом. Это рак, связанный со злокачественными В–лимфоцитами Рида–Штернберга. Неходжкинские лимфомы (NHL) можно классифицировать на основе скорости роста рака и типа вовлеченных клеток. Существуют агрессивные (высокий класс) и невыраженные (низкий класс) типы NHL. В зависимости от типа вовлеченных клеток, существуют В–клетки и Т–клетки NHL. Типичные В–клеточные лимфомы, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленного в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому, лимфому из клеток мантийной зоны, фолликулярную лимфому, лимфому в маргинальной зоне, нефолликулярную лимфому (MALT), узелковую (моноцитоидную В–клеточная) лимфому, лимфому селезенки, диффузную крупноклеточную В–клеточную лимфому, лимфому Беркитта, лимфобластную лимфому, иммунобластную крупноклеточную лимфому или лимфому предшественников В–клеток. Типичные Т–клеточные лимфомы, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленных в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, кожная Т–клеточная лимфома, периферическая Т–клеточная лимфома, анапластическая крупноклеточная лимфома, фунгоидный микоз и лимфобластную лимфому предшественников Т–клеток.

[0111] Термин «саркома» обычно относится к опухоли, которая состоит из вещества, подобного эмбриональной соединительной ткани, и обычно состоит из плотно упакованных клеток, заключенных в фибриллярное или гомогенное вещество. Саркомы, которые можно лечить соединением или способом, предложенным в данном документе, включают в себя хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, злокачественную миксому, остеосаркому, саркому Абемети, злокачественную липому, липосаркому, альвеолярную саркому мягких тканей, амелобластную саркому, гроздевидную саркому, хлорому, хориокарциному, эмбриональную саркому, саркому опухоли Вильмса, саркому эндометрия, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластную саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную пигментированную геморрагическую саркому, В–клеточную иммунобластную саркому, лимфому, Т–клеточную иммунобластную саркому, саркому Йенсена, саркому Капоши, саркому клеток Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому, злокачественную мезенхимому, паростальную саркому, ретикулоцитарную саркому, саркому Рауса, сероцистную саркому, синовиальную саркому или телеангиэктальтическую саркому.

[0112] Термин «меланома» означает опухоль, возникающую из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы, которые можно лечить с помощью соединения или способа, предложенных в данном документе, включают, например, акральную лентигинозную меланому, амеланотическую меланому, доброкачественную ювенильную меланому, меланому Клаудмана, меланому S91, меланому Хардинга–Пасси (Harding–Passey), ювенильную меланому, ограниченный предраковый меланоз, злокачественную меланому, узелковую меланому, подногтевую меланому или поверхностную распространяющуюся меланому.

[0113] Термин «карцинома» относится к злокачественному новообразованию, состоящему из эпителиальных клеток, стремящихся проникнуть в окружающие ткани и вызвать метастазы. Типичные карциномы, которые можно лечить с помощью соединения или способа, представленных в данном документе, включают, например, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, ацинарную аденокарциному, аденокарциному, аденокистозную карциному, аденокистозную карциному, аденоматозную саркому, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно–клеточную карциному, базальноклеточную карциному, базоцеллюлярную карциному, базалоидную карциному, базоспиноцеллюлярную карциному, базалоидную карциному, базоспиноцеллюлярную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенную карциному, церебриформную карциному, холангиоцеллюлярную карциному, хориокарциному, коллоидную карциному, комедо–карциному, карциному тела, криброзную карциному, карциному плевры, карциному кожи, цилиндрическую карциному, карциному цилиндрических клеток, протоковую карциному, твердую карциному, эмбриональную карциному, карциному головного мозга, эпидермальную

карциному, карциному эпителиальных аденоидов, экзофитную карциному, карциному из язвы, фиброзную карциному, желатинообразную карциному, слизеобразующую карциному, гигантоклеточную карциному, гигантоцеллюлярную карциному, железистую карциному, гранулезотекаклеточную карциному, базально–клеточную карциному, гематоидную карциному, гепатоцеллюлярную карциному, карциному из клеток Гюртля, гиалоидную карциному, гипернефроидную карциному, детскую эмбриональную карциному, карциному in situ, внутриэпидермальную карциному, преинвазионную карциному, карциному Кромпехера, карциному клеток Кульчицкого, крупноклеточную карциному, лентикулярную карциному, лентикулярный рак, липоматозную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярную карциному, медуллярный рак, меланотическую карциному, мягкую карциному (carcinoma molle), слизеобразующую карциному, карциному muciparum, мукоцеллюлярную карциному, мукоэпидермоидную карциному, карциному слизистой оболочки, слизеобразующую карциному, карциному myxomatodes, носоглоточную карциному, овсяно–клеточнуюкарциному, оссифицирующую карциному, остеоидную карциному, папиллярную карциному, перипортальную карциному, прединвазивную карциному, карциному шиловидных клеток, коллоидную карциному, светлоклеточную карциному почки, карциному резервных клеток, саркомоподобную карциному, карциному Шнейдериана, фиброзную карциному, карциному мошонки, перстневидно–клеточную карциному, недифференцированную карциному, мелкоклеточную карциному, соленоидную карциному, карциному из сферических клеток, веретеноклеточную карциному, губчатую карциному, сквамозную карциному, плоскоклеточную карциному, нитевидную карциному, телеангиэктатическую карциному, карциному из гладких мышечных волокон и сосудистой ткани, переходно–клеточную карциному, карциному tuberosum, туберозную карциному, бородавчатую карциному, и карциному viflosum.

[0114] «Связанный с Ras рак» (также называемый в данном документе «Ras–связанный рак») относится к раку, вызванному аберрантной Ras–активностью, уровнем или передачей сигналов. «Рак, связанный с аберрантной активностью K–Ras» (также называемый в данном документе как «рак, связанный с K–Ras»), представляет собой рак, вызванный аберрантной активностью K–Ras или передачей сигналов (например, мутантным K–Ras). Рак, связанный с K–Ras, может включать рак легких, немелкоклеточный рак легких, рак молочной железы, лейкоз, рак поджелудочной железы, рак толстой кишки, рак толстой и прямой кишки. Другие виды рака, связанные с аберрантной активностью одного или более K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) и мутантов K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (включая K–Ras G12C, K–Ras G13C, K–Ras G12D, K–Ras G12V, K–Ras G12S, K–Ras G13D мутанты) хорошо известны в данной области техники, и определение таких видов рака находится в компетенции специалиста в данной области техники.

[0115] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» и «фармацевтически приемлемый носитель» относятся к веществу, которое способствует введению активного

агента и его абсорбции субъектом и может быть включен в композиции по данному изобретению, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают воду, NaCl, нормальные физиологические растворы, лактат Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие вещества, наполнители, дезинтегранты, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидин и красители, и тому подобное. Такие препараты могут быть стерилизованы и, при желании, смешаны со вспомогательными агентами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли для воздействия на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и тому подобное, которые не оказывают вредного действия, с соединениями по данному изобретению. Специалист в данной области поймет, что другие фармацевтические наполнители подходят для данного изобретения.

[0116] Термин «препарат» предназначен для включения композиции активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент с другими носителями или без них окружен носителем, который, таким образом, связан с ним. Аналогично, включены облатки и таблетки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, облатки и пастилки могут быть использованы в качестве твердых лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

[0117] В контексте данного документа термин «введение» означает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местный контакт, внутривенное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, интраназальное или подкожное введение или имплантацию устройства с медленным высвобождением, например, мини–осмотический насос, субъекту. Введение любым путем, включая парентеральное и трансмукозальное (например, буккальное, сублингвальное, небное, десневое, назальное, вагинальное, ректальное или трансдермальное). Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомальных препаратов, внутривенное вливание, трансдермальные пластыри и т. д. Под «совместным введением» подразумевается, что композицию, описанную в данном документе, вводят одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одного или более дополнительных методов лечения, например методов лечения рака, таких как химиотерапия, гормональная терапия, лучевая терапия или иммунотерапия. Соединения по данному изобретению могут вводить отдельно или могут вводить пациенту одновременно Под совместным введением подразумевается одновременное или последовательное введение соединений по отдельности или в комбинации (более одного

соединения). Таким образом, препараты также можно комбинировать, когда это желательно, с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации). Композиции по данному изобретению могут быть доставлены трансдермально, местным путем, в виде палочек для аппликатора, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей.

[0118] Термин «вводить (или введение) ингибитор Ras» или «вводить (или введение) ингибитор K–Ras» означает введение соединения, которое ингибирует активность или уровень (например, количество) или уровень сигнального пути одного или более белков K –Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (K–Ras, мутант K–Ras, K–Ras G12C, K–Ras G12V, K–Ras G12S, K–Ras G12D, K–Ras G13C, K–Ras G13D). Введение может включать, без ограничения механизмом, предоставление достаточного времени для ингибитора K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) для снижения активности одного или более белков K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или для ингибитора K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) для снижения одного или более симптомов заболевания (например, рак, причем ингибитор K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) может остановить клеточный цикл, замедлить клеточный цикл, уменьшить репликацию ДНК, уменьшить репликацию клеток, уменьшить клеточный рост, уменьшить метастазирование или вызвать гибель клеток).

[0119] Описанные в данном документе соединения могут использоваться в сочетании друг с другом, с другими активными агентами, о которых известно, что они пригодны при лечении заболевания, связанного с клетками, экспрессирующими конкретный K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или мутант K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, рак) или с дополнительными агентами, которые могут быть неэффективными в сами по себе, но могут способствовать эффективности активного агента. В вариантах осуществления изобретения введение не включает в себя введение какого–либо активного агента, кроме указанного активного агента.

[0120] В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное введение включает введение одного активного агента через 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 часов после второго активного агента. Совместное введение включает введение двух активных агентов одновременно, приблизительно одновременно (например, в течение около 1, 5, 10, 15, 20 или 30 минут друг от друга) или последовательно в любом порядке. В некоторых вариантах осуществления изобретения совместное введение может быть осуществлено путем совместного приготовления, то есть приготовления одной фармацевтической композиции, включающей оба активных агента. В других вариантах осуществления активные агенты могут быть сформулированы отдельно. В другом варианте осуществления активные и/или вспомогательные агенты могут быть связаны или конъюгированы друг с другом.

[0121] В качестве неограничивающего примера, соединения, описанные в данном

документе, можно вводить совместно с обычными химиотерапевтическими агентами, включая алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, мелфалан, мехлорэтамин, урамустин, тиотепа, нитрозомочевины и т. д.), анти–метаболиты (например, 5–фторурацил, азатиоприн, метотрексат, лейковорин, капецитабин, цитарабин, флоксуридин, флударабин, гемцитабин, пеметрексед, ралтитрексед и т. д.), растительные алкалоиды (например, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин, паклитаксел, доцетаксел и т. д.), ингибиторы топоизомеразы (например, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид (VP16), этопозид фосфат, тенипозид и т. д.), противоопухолевые антибиотики (например, доксорубицин, адриамицин, даунорубицин, эпирубицин, актиномицин, блеомицин, митомицин, митоксантрон, пликамицин и т. д.), соединения на основе платины (например, цисплатин, оксалоплатин, карбоплатин и т. д.) и тому подобное.

[0122] Описанные в данном документе соединения могут также вводиться совместно с обычными гормональными терапевтическими агентами, включая, но не ограничиваясь ими, стероиды (например, дексаметазон), финастерид, ингибиторы ароматазы, тамоксифен и агонисты гонадотропин–высвобождающего гормона (GnRH), такие как гозерелин.

[0123] Кроме того, соединения, описанные в данном документе, можно вводить совместно с традиционно принятыми иммунотерапевтическими агентами, включая, но не ограничиваясь ими, иммуностимуляторы (например, Bacillus Calmette–Guérin (BCG), левамизол, интерлейкин–2, альфа–интерферон и т. д.), моноклональные антитела (например, моноклональные антитела анти–CD20, анти–HER2, анти–CD52, анти–HLA–DR и анти–VEGF), иммунотоксины (например, конъюгат анти–CD33 моноклональное антитело–калихеамицин, конъюгат анти–CD22 моноклональное антитело–экзотоксин синегнойной палочки и т. д.) и радиоиммунотерапия (например, моноклональное антитело анти–CD20, конъюгированное с ^{111}In, ^{90}Y или ^{131}I и т. д.).

[0124] В дополнительном варианте осуществления соединения, описанные в данном документе, можно вводить совместно с обычными радиотерапевтическими агентами, включая, но не ограничиваясь ими, радионуклиды, такие как ^{47}Sc, ^{64}Cu, ^{67}Cu, ^{89}Sr, ^{86}Y, ^{87}Y, ^{90}Y, ^{105}Rh, ^{111}Ag, ^{111}In, ^{117m}Sn, ^{149}Pm, ^{153}Sm, ^{166}Ho, ^{177}Lu, ^{186}Re, ^{188}Re, ^{211}At и ^{212}Bi, необязательно конъюгированный с антителами против опухолевых антигенов.

[0125] При терапевтическом применении для лечения рака соединение, используемое в фармацевтических композициях по данному изобретению, можно вводить в начальной дозе от около 0,001 до около 1000 мг/кг в день. Можно использовать диапазон суточной дозы, который составляет от около 0,01 мг/кг до около 500 мг/кг или от около 0,1 мг/кг до около 200 мг/кг или от около 1 мг/кг до около 100 мг/кг или от около 10 мг/кг до около 50 мг/кг. Однако дозы могут варьироваться в зависимости от потребностей пациента, тяжести состояния, подвергшегося лечению, и используемого соединения или лекарственного средства. Например, дозировки могут быть определены эмпирически с учетом типа и стадии рака, диагностированного у конкретного пациента.

Доза, вводимая пациенту, в контексте данного изобретения, должна быть достаточной для того, чтобы со временем влиять на благоприятный терапевтический ответ у пациента. Размер дозы также будет определяться наличием, природой и степенью любых побочных эффектов, которые сопровождают введение соединения конкретному пациенту. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. Как правило, лечение начинают с меньших доз, которые меньше, чем оптимальная доза соединения. После этого дозировка увеличивается небольшими приращениями до достижения оптимального эффекта при определенных обстоятельствах. Для удобства общую дневную дозу можно разделить и вводить порциями в течение дня, если это желательно.

[0126] Описанные в данном документе соединения могут использоваться в комбинации друг с другом, с другими активными агентами, о которых известно, что они подходят для лечения рака, или с дополнительными агентами, которые могут быть неэффективными индивидуально, но могут способствовать эффективности активного агента.

[0127] Термин «связанный» или «связанный с» в контексте вещества или активности вещества или функции, связанной с заболеванием (например, заболевание, связанное с белком, рак, связанный с аберрантной активностью K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), рак, связанный с K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), рак, связанный с мутантом K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), рак, связанный с активированный K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), рак, связанный с K–Ras G12C, рак, связанный с K–Ras G12V, рак, связанный с K–Ras G12S, рак, связанный с K–Ras G13C, рак, связанный с K–Ras G12D, рак, связанный с K–Ras G13D) означает, что заболевание (например, рак) вызвано (полностью или отчасти) или симптом заболевания вызван (полностью или отчасти) веществом или действием или функцией вещества. Например, рак, связанный с аберрантной активностью или функцией K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) может представлять собой рак, который возникает (полностью или частично) от аберрантной активности или функции K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, активность фермента, взаимодействие белок–белок, сигнальный путь) или рак, при котором конкретный симптом заболевания вызван (полностью или частично) аберрантной активностью или функцией K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В контексте данного документа то, что описано как связанное с заболеванием, если это возбудитель болезни, может быть целью лечения заболевания. Например, рак, связанный с аберрантной активностью или функцией K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или рак, связанный с K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), может лечиться модулятором K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или ингибитором K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), в случае, когда увеличилась активность или функция

K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, активность сигнального пути), который вызывает рак. Например, рак, связанный с K–Ras G12V, может представлять собой рак, у которого субъект с K–Ras G12V подвержен более высокому риску развития по сравнению с субъектом без K–Ras G12V.

[0128] В контексте данного документа термин «аберрантный» относится к отличному от нормального. Когда используется для описания ферментативной активности, аберрантный относится к активности, которая больше или меньше, чем нормальный контроль или среднее значение нормальных незараженных контрольных образцов. Аберрантная активность может относиться к количеству активности, которая приводит к заболеванию, при котором возврат аберрантной активности к нормальному или не связанному с заболеванием количеству (например, путем введения соединения или применения способа, описанного в данном документе), приводит к уменьшению заболевания или одного или более симптомов заболевания.

[0129] «Противораковый агент» используется в его очевидном обычном значении и относится к композиции (например, соединение, лекарственное средство, антагонист, ингибитор, модулятор), обладающей противоопухолевыми свойствами или способностью ингибировать рост или пролиферацию клеток. В некоторых вариантах осуществления изобретения противораковое средство является химиотерапевтическим. В некоторых вариантах осуществления изобретения противораковое средство представляет собой средство, идентифицированное в данном документе, которое может применяться в способах лечения рака. В некоторых вариантах осуществления изобретения противораковое средство представляет собой средство, одобренное Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) или аналогичным регулирующим органом страны, кроме США, для лечения рака. Примеры противораковых агентов включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы MEK (например, MEK1, MEK2 или MEK1 и MEK2) (например, XL518, CI–1040, PD035901, селуметиниб/ AZD6244, GSK1120212/траметиниб, GDC–0973, ARRY–162, ARRY–300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK–733, PD318088, AS703026, BAY 869766), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, мелфалан, мехлорэтамин, урамустин, тиотепа, нитрозомочевины, азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мейфалан), этиленимин и метимеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломуситн, семустин, стрептозоцин), триазены (декарбазин)), антиметаболиты (например, 5–азатиоприн, лейковорин, капецитабин, флударабин, гемцитабин, пеметрексед, ралтитрексед, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат) или аналоги пиримидина (например, фторурацил, флоксуридин, цитарабин), аналоги пурина (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин и т. д.), растительные алкалоиды (например, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин, паклитаксел, доцетаксел и т. д.), ингибиторы топоизомеразы (например, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид (VP16), этопозид

фосфат, тенипозид и т. д.), противоопухолевые антибиотики (например, доксорубицин, адриамицин, даунорубицин, эпирубицин, актиномицин, блеомицин, митомицин, митоксантрон, пликамицин и т. д.), соединения на основе платины (например, цисплатин, оксалоплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенная мочевина (например, гидроксимочевина), производное метилгидразина (например, прокарбазин), адренокортикальный супрессант (например, митотан, аминоглутетимид, эпиподофилотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин), ферменты (например, L–аспарагиназа), ингибиторы активации митоген–активируемой протеинкиназы (например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY–142886, SB239063, SP600125, BAY 43–9006, вортманнин или LY294002, ингибиторы Syk, ингибиторы mTOR, антитела (например, ритуксан), госсифол, генасенс (genasense), полифенол E, хлорофусин, полностью транс–ретиноевая кислота (ATRA), бриостатин, лиганд, индуцирующий апоптоз, связанный с фактором некроза опухолей, лиганд (TRAIL) 5–аза–2'–дезоксицитидин, полностью транс–ретиноевая кислота, доксорубицин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec.RM), гелданамицин, 17–N–аллиламино–17–деметоксигельданамицин (17–AAG), флавопиридол, LY294002, бортезомиб, трастузумаб, BAY 11–7082, PKC412, PD184352, 20–эпи–1.25, дигидроксивитамин D3; 5–этинилурацил; абиратерон; акларубицин; ацилфульвен; адецифенол; адозелезин; алдеслейкин; антагонисты ALL–TK; альтретамин; амбамустин; амидокс; амифостин; аминолевулиновая кислота; амбрумицин; амсакрин; анагрелид; анастрозол; андрографолид; ингибиторы ангиогенеза; антагонист D; антагонист G; антареликс; анти–дорсализирующий морфогенетический белок–1; антиандроген, рак предстательной железы; антиэстроген; антинеопластон; антисмысловые олигонуклеотиды; афидиколин глицинат; генные модуляторы апоптоза; регуляторы апоптоза; апуриновая кислота; ara–CDP–DL–PTBA; аргинин–деаминаза; асулакрин; атаместан; атримустин; аксинастатин 1; аксинастатин 2; аксинастатин 3; азасетрон; азатоксин; азатирозин; производные баккатина III; баланол; батимастат; антагонисты BCR/ABL; бензохлорины; бензоилстауроспорин; производные бета–лактама; бета–алетин; бетакламицин B; бетулиновая кислота; ингибитор bFGF; бикалутамид; бизантрен; бисазиридинилспермин; биснафид; бистратен A; бизелезин; брефлат; бропиримин; будотитан; бутионинсульфоксимин; кальципотриол; кальфостин C; производные камптотецина; ИЛ–2 оспы канареек; капецитабин; карбоксамид–амино–триазол; карбоксиамидотриазол; CaRest M3; CARN 700; ингибитор, полученный из хряща; карзелизин; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); кастаноспермин; цекропин B; цетрореликс; хлорины; хлорхиноксалинсульфонамид; цикапрост; цис–порфирин; кладрибин; аналоги кломифена; клотримазол; коллисмицин A; коллисмицин B; комбретастатин A4; аналоги комбретастатина; конагенин; крамбесцидин 816; кристнатол; криптофицин 8; производные криптофицина A; курацин A; циклопентантрахиноны; циклоплатам; ципемицин; цитарабин–офосфат; цитолитический фактор; цитостатин; дакликсимаб; децитабин; дегидродидемнин B; деслорелин; дексаметазон; дексифосфамид; дексразоксан;

дексверапамил; диазиквон; дидемнин B; дидокс; диэтилнорспермин; дигидро–5–азацитидин; 9–диоксамицин; дифенилспиромустин; докозанол; доласетрон; доксифлуридин; дролоксифен; дронабинол; дуокармицин SA; эбселен; экомустин; эдельфозин; эдреколомаб; эфлорнитин; элемен; эмитефур; эпирубицин; эпристерид; аналог эстрамустина; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогена; этанидазол; этопозид фосфат; экземестан; фадрозол; фазарабин; фенретинид; филграстит; финастерид; флавопиридол; флезеластин; флуастерон; флюдарабин; фтородаунорунициин гидрохлорид; форфенимекс; форместан; фостриецин; фотемустин; гадолиний тексафирин; нитрат галлия; галоцитабин; ганиреликс; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; херегулин; гексаметилен бисацетамид; гиперицин; ибандроновая кислота; идаруцибин; идоксифен; идрамантон; илмофозин; иломастат; имидазоакридоны; имиквимод; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор рецептора инсулиноподобного фактора роста–1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; йобенгуан; йододоксорубицин; ипомеанол, 4–; ироплакт; ирсогладин; изобенгазол; изогомогаликондрин B; итасетрон; джасплакинолид; кахалалид F; ламелларин–N триацетат; ланреотид; лейнамицин; ленограстим; лентинан сульфат; лептолстатин; летрозол; фактор, ингибирующий лейкемию; лейкоцитарный альфа–интерферон; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; левамизол; лиарозол; линейный аналог полиамина; липофильный дисахаридный пептид; липофильные соединения платины; лиссоклинамид 7; лобаплатин; ломбрицин; лометрексол; лонидамин; лозоксантрон; ловастатин; локсорибин; луртотекан; лютеций тексафирин; лизофиллин; литические пептиды; майтанзин; манностатин A; маримастат; мазопрокол; маспин; ингибиторы матрилизина; ингибиторы матричной металлопротеиназы; меногарил; мербарон; метерелин; метиониназа; метоклопрамид; ингибитор МИФ; мифепристон; мильтефозин; миримостим; ошибочно спаренная двухцепочечная РНК; митогуазон; митолактол; аналоги митомицина; митонафид; митотоксин, фибробласт, фактор роста фибробластов–сапорин; митоксантрон; мофоротен; молграмостим; моноклональное антитело, хорионический гонадотропин человека; монофосфориллипид A+клеточная стенка миобактерии ск; мопидамол; ингибитор гена множественной лекарственной устойчивости; терапия на основе множественных опухолевых супрессоров 1; ипритовый противораковый агент; микапероксид B; экстракт микобактериальной клеточной стенки; мириапорон; N–ацетилдиналин; N–замещенный бензамид; нафарелин; нагрестип; налоксон+пентазоцин; навапин; нафтерпин; нартограстим; недаплатин; неморубицин; неридроновая кислота; нейтральная эндопептидаза; нилютамид; низамицин; модуляторы оксида азота; нитроксидный антиоксидант; нитруллин; O6–бензилгуанин; октреотид; окиценон (okicenone); олигонуклеотиды; онапристон; ондансетрон; ондансетрон; орацин (oracin); пероральный индуктор цитокинов; ормаплатин; осатерон; оксалиплатин; оксауномицин; палауамин; пальмитоилризоксин; памидроновая кислота; панакситрол; паномифен; парабактин; пазеллиптин; пегаспаргаза; пелдезин; пентозан полисульфат натрия; пентостатин; пентрозол; перфлуброн; перфосфамид; периллиловый спирт;

феназиномицин; фенилацетат; ингибиторы фосфатазы; пицибанил; пилокарпин гидрохлорид; пирарубицин; пиритрексим; плацетин А; плацетин В; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; соединения платины;платино–триаминный комплекс; порфимер натрия; порфиромицин; преднизолон; пропил бис–акридон; простагландин J2; ингибиторы протеасом; иммуномодулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинкиназы С, микроводоросли; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пуриновой нуклеозидфосфорилазы; пурпурины; пиразолоакридин; конъюгат пиридоксилированного гемоглобина с полиоксиэтилен; антагонисты рафа; ралтитрексед; рамосетрон; ингибиторы фарнезил–протеин–трансферазы; ингибиторы ras; ингибитор ras–GAP; ретеллиптин деметилированный; рений Re 186, этидронат; ризоксин; рибозимы; ретинамид RII; роглетимид; рохитукин; ромуртид; рохинимекс; рубигинон В1; рубоксил; сафингол; саинтопин; SarCNU; саркофитол А; сарграмостим; миметики Sdi 1; семустин; производное ингибитора старения 1; смысловые олигонуклеотиды; ингибиторы сигнальной трансдукции; модуляторы передачи сигнала; одноцепочечный антигенсвязывающий белок; сизофуран; собузоксан; борокаптат натрия; фенилацетат натрия; солверол; соматомединсвязывающий белок; сонермин; спарфосиновая кислота; спикамицин D; спиромустин; спленопентин; спонгистатин 1; скваламин; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; стипиамид; ингибиторы стромелизина; сулфинозин; антагонист суперактивного вазоактивного пептида кишечника; сурадиста (suradista); сурамин; свайнсонин; синтетические гликозаминогликаны; таллимустин; метиодид тамоксифена; тауромустин; тазаротен; текогалан натрия; тегафур; теллурапириллий; ингибиторы теломеразы; темопорфин; темозоламид; тенипозид; тетрахлородекаоксид; тетразомин; талибластин; тиокоралин; тромбопоэтин; миметик тромбопоэтина; тималфазин; агонист рецептора тимопоэтина; тимотринан; гормон, стимулирующий щитовидную железу; оловоэтилэтиопурпурин; тирапазамин; титаноценбихлорид; топсентин; торемифен; тотипотентный фактор стволовых клеток; ингибиторы трансляции; третиноин; триацетилуридин; трицирибин; триметрексат; трипторелин; трописетрон; туростерид; ингибиторы тирозинкиназы; тирфостины; ингибиторы UBC; убенимекс; фактор, ингибирующий рост урогенитального синуса; антагонисты урокиназных рецепторов; вапреотид; вариолин В; векторная система, генная терапия эритроцитов; валеразол; верамин; вердины; вертепорфин; винорелбин; винксалтин; витаксин; ворозол; занотерон (zanoterone); зениплатин (zeniplatin); зиласкорб; зиностатин стималамер, адриамицин, дактиномицин, блеомицин, винбластин, цисплатин, ацивицин; акларубицин; акодазол гидрохлорид; акронин; адозелезин; алдеслейкин; алтретамин; амбомицин; аметантрон ацетат; аминоглютетимид; амсакрин; анастрозол; антрамицин; аспарагиназа; асперелин; азацитидин; азетепа; азотомицин (azotomycin); батимастат; бензодепа; бикалутамид; бисантрен гидрохлорид; биснафид димезилат; бизелезин; блеомицин сульфат; брекинар натрия; бропиримин; бусульфан; кактиномицин; калустерон; карацемид; карбетимер; карбоплатин; кармустин; гидрохлорид карубицина; карзелезин; цедефингол;

хлорамбуцил; циролемицин; кладрибин; криснатол мезилат; циклофосфамид; цитарабин; дакарбазин; даунорубицин гидрохлорид; децитабина; дексормаплатин; дезагуанин; дезагуанин мезилат; диазиквон; доксорубицин; доксорубицин гидрохлорид; дролоксифен; дролоксифен цитрат; дромостанолон пропионат; дуазомицин (duazomycin); эдатрексат; эфлорнитин гидрохлорид; элсамитруцин; энлоплатин (enloplatin); энпромат; эпипропидин; эпирубицин гидрохлорид; эрбулозол; эсорубицин гидрохлорид; эстрамустин; эстрамустин фосфат натрия; этанидазол; этопозид; этопозид фосфат; этоприн; фадрозол гидрохлорид; фазарабин; фенретинид; флоксуридин; флударабин фосфат; фторурацил; флуроцитабин; фосквидон; фостриецин натрия; гемцитабин; гемцитабин гидрохлорид; гидроксимочевина; идарубицин гидрохлорид; ифосфамид; илмофозин; интерлейкин I1 (включая рекомбинантный интерлейкин II или rlL.sub.2), интерферон альфа–2a; интерферон альфа–2b; интерферон альфа–n1; интерферон альфа–n3; интерферон бета–1a; интерферон гамма–1b; ипроплатин; иринотекан гидрохлорид; ланреотид ацетат; летрозол; лейпролид ацетат; лиарозол гидрохлорид; лометрексол натрия; ломустин; лосоксантрон гидрохлорид; мазопрокол; мейтанзин; мехлорэтамин гидрохлорид; мегестрол ацетат; меленгестрол ацетат; мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрия; метоприн; метуредепа; митиндомид; митокарцин; митокромин; митогиллин; митомалцин; митомицин; митоспер; митотан; митоксантрон гидрохлорид; микофеноловая кислота; нокодазол; ногаламицин; ормаплатин; оксисуран; пегаспаргаз; пелиомицин; пентамустин; пепломицин сульфат; перфосфамид; пипоброман; пипосульфан; пироксантрон гидрохлорид; пликамицин; пломестан; порфимер натрия; порфиромицин; преднимустин; прокарбазин гидрохлорид; пуромицин; пуромицин гидрохлорид; пиразофурин; рибоприн; роглетимид; сафингол; сафингол гидрохлорид; семустин; симтразен; спарфосат натрия; спарсомицин; спирогерманий гидрохлорид; спиромустин; спироплатинn; стрептонигрин; стрептозоцин; сулофенур; тализомицин; текогалан натрия; тегафур; телоксантрон гидрохлорид; темопорфин; тенипозид; тероксирон; тестолактон; тиамиприн; тиогуанин; тиотепа; тиазофурин; тирапазамин; торемифен цитрат; трестолон ацетат; трицирибин фосфат; триметрексат; триметрексат глюкуронат; трипторелин; тубулозол гидрохлорид; урациловая горчица; уредепа; вапреотид; вертепорфин; винбластин сульфат; винкристин сульфат; виндезин; виндезин сульфат; винепидин сульфат; винглицинат сульфат; винлейросин сульфат; винорелбин тартрат; винросидин сульфат; винзолидин сульфат; ворозол; зениплатин; зиностатин; зорубицин гидрохлорид, агенты, которые задерживают клетки в фазах G2–M и/или модулируют образование или стабильность микротрубочек (например, Taxol TM (т. е. паклитаксел), Taxotere TM), соединения, содержащие скелет таксана, эрбулозол (т. е. R–55104)), доластатин 10 (то есть DLS–10 и NSC–376128), мивобулин изобионат (т. е. CI–980), винкристин, NSC–639829, дискодермолид (т. е. NVP–XX–A–296), ABT–751 (Abbott, т. е. E–7010), альториртины (например, алторгиртин A и алторгиртин C), спонгистатины (например, спонгиастатин 1, спонгиастатин 2, спонгиастатин 3, спонгиастатин 4, спонгиастатин 5, спонгиастатин 6, спонгиастатин 7, спонгиастатин 8 и спонгиастатин 9), цематодин

гидрохлорид (cemadotin hydrochloride) (т. е. LU–103793 и NSC–D–669356), эпотилоны (например, эпотилон A, эпотилон B, эпотилон C (т. е. дезоксиэпотилон A или dEpoA), эпотилон D (т. е. KOS–862, dEpoB и дезоксиэпотилон B), эпотилон E, эпотилон F, эпотилон B N–оксид, эпотилон A N–оксид, 16–аза–эпотилон B, 21–аминоэпотилон B (т. е. BMS–310705), 21–гидроксиэпотилон D (т. е. дезоксиэпотилон F и dEpoF), 26–фторэпотилон, стероиды (например, дексаметазон), финастерид, ингибиторы ароматазы, агонисты гонадотропин–рилизинг–гормона (GnRH), такие как гозерелин или лейпролид, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерон капроат, мегестрол ацетат, медроксипрогестерон ацетат), эстрогены (например, диэтилстилбестрол, этинилэстрадиол), антиэстрогены (например, тамоксифен), андрогены (например, тестостерон пропионат, флуоксиместерон), антиандрогены (например, флутамид), иммуностимуляторы (например, Bacillus Calmette–Guérin (BCG), левамизол, интерлейкин–2, альфа–интерферон и.т. д.), моноклональные антитела (например, анти–CD20, анти–HER2, анти–CD52, анти–HLA–DR и анти–VEGF–моноклональные антитела), иммунотоксины (например, конъюгат анти–CD33 моноклональное антитело–калихеамицин, конъюгат анти–CD22 моноклональное антитело–экзотоксин синегнойной палочки и т. д.), радиоиммунотерапия (например, моноклональное антитело анти–CD20, конъюгированное с ^{111}In, ^{90}Y или ^{131}I и т. д.), триптолид, гомоаррингтонин, дактиномицин, доксорубицин, эпирубицин, топотекан, итраконазол, виндезин, церивастатин, винкристин, дезоксиаденозин, сертралин, питавастатин, иринотекан, клофазимин, 5–нонилокситрипамин, вемурафениб, дабрафениб, эрлотиниб, гефитиниб, ингибиторы EGFR, терапия, направленная на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), или терапия (например, гефитиниб (Iressa ™), эрлотиниб (Tarceva ™), цетуксимаб (Erbitux™), лапатиниб (Tykerb™), панитумумаб (Vectibix™), вантетаниб (Caprelsa™), афатиниб/BIBW2992, CI–1033/канертиниб, нератиниб/HKI–272, CP–724714, TAK–285, AST–1306, ARRY334543, ARRY–380, AG–1478, дакомитиниб/PF299804, OSI–420/дезметил эрлотиниб, AZD8931, AEE788, прелитиниб/EKB–569, CUDC–101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG–490, XL647, PD153035, BMS–599626), сорафениб, иматиниб, сунитиниб, дасатиниб, ингибиторы Ras или тому подобное.

[0130] «Химиотерапевтический» или «химиотерапевтический агент» используется в соответствии с его обычным значением и относится к химическому составу или соединению, обладающему противоопухолевыми свойствами или способностью ингибировать рост или пролиферацию клеток.

[0131] В контексте данного документа термин «электрофильный» относится к химической группе, которая способна принимать плотность электронов. «Электрофильный заместитель», «электрофильный химический фрагмент» или «электрофильный фрагмент» относится к химической группе, заместителю или фрагменту, обедненными электронами (одновалентной химической группе), которые могут вступать в реакцию с электронодонорной группой, такой как нуклеофил, принимая

электронную пару или электронную плотность с образованием связи. В некоторых вариантах осуществления изобретения электрофильный заместитель соединения может вступать в реакцию с остатком гистидина. В некоторых вариантах осуществления изобретения электрофильный заместитель способен образовывать ковалентную связь с гистидиновым остатком (например, K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), гистидиновым, остатком соответствующим H95 K–Ras 4A и/или 4B человека) и может упоминаться как «ковалентный гистидин–связывающий фрагмент» или «ковалентный гистидин–связывающий заместитель». Ковалентная связь, образованная между электрофильным заместителем и азотом гистидиновой боковой цепи, может быть образовываться обратимо или необратимо.

[0132] В контексте данного документа термин «гистидин–связывающий фрагмент» относится к одновалентной химической группе, способной связываться с аминокислотой гистидина (например, в белке, в белке K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) и может взаимодействовать с аминокислотой гистидина. В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин–связывающий фрагмент представляет собой электрофильный заместитель. В вариантах осуществления изобретения гистидин–связывающий фрагмент может вступать в реакцию с остатком гистидина. В некоторых вариантах осуществления изобретения гистидин–связывающий фрагмент способен образовывать ковалентную связь с гистидиновым остатком (например, K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), гистидиновымостатком, соответствующим H95 K–Ras 4A или 4B человека) и может упоминаться как «ковалентный гистидин–связывающий фрагмент» или «ковалентный гистидин–связывающий заместитель». Ковалентная связь между гистидин–связывающим фрагментом и азотом гистидина, может образовываться обратимо или необратимо.

[0133] Термины «необратимо образованная ковалентная связь» и «необратимая связь» используются в соответствии с их обычным обычным значением в данной области техники и относятся к результирующей ассоциации между атомами или молекулами (например, электрофильного химического фрагмента и нуклеофильного фрагмента), в которой вероятность диссоциации низка. В вариантах осуществления изобретения необратимая ковалентная связь легко не диссоциирует в нормальных биологических условиях. В вариантах осуществления изобретения необратимая ковалентная связь образуется в результате химической реакции между двумя частицами (например, электрофильным химическим фрагментом и нуклеофильным фрагментом).

[0134] «Нуклеофильный», в контексте данного документа, относится к химической группе, которая способна выступать донором электронной плотности.

[0135] Термин «K–Ras» или «KRAS», или «KRas» относится к нуклеотидным последовательностям или белкам K–Ras человека (например, UniProt P01116, K–Ras4A человека (например, NP_203524.1, NM_033360.3)), K–Ras4B человека (например, NP_004976.2, NM_4985.4)) или как K–Ras4A, так и K–Ras4B). Понятно, что K–Ras играет важную роль в регуляции пролиферации клеток. Термин «K–Ras» включает как форму

нуклеотидных последовательностей или белков дикого типа, так и любые их мутанты. В некоторых вариантах осуществления изобретения «K–Ras» представляет собой K–Ras дикого типа. В некоторых вариантах осуществления изобретения, «K–Ras» представляет собой одну или более мутантных форм. Термин «K–Ras» XYZ относится к нуклеотидной последовательности или белку мутанта K–Ras, где Y–пронумерованная аминокислота K–Ras, которая имеет X–аминокислоту в диком типе, вместо этого имеет Z–аминокислоту в мутанте (например, K–Ras G12C имеет G в белке дикого типа, но C в мутантном белке K–Ras G12C). В некоторых вариантах осуществления изобретения K–Ras относится к K–Ras4A и K–Ras4B. В некоторых вариантах осуществления изобретения K–Ras относится к K–Ras4A. В некоторых вариантах осуществления изобретения K–Ras относится к K–Ras4B. В вариантах осуществления изобретения K–Ras относится к белку, имеющему аминокислотную последовательность, описанную в данном документе.

[0136] K–Ras 4A WT человека

[0137] MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI KRVKDSEDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ RVEDAFYTLV REIRQYRLKK ISKEEKTPGC VKIKKCIIM (SEQ ID NO:4)

[0138] K–Ras 4B WT человека

[0139] MTEYKLVVVG AGGVGKSALT IQLIQNHFVD EYDPTIEDSY RKQVVIDGET CLLDILDTAG QEEYSAMRDQ YMRTGEGFLC VFAINNTKSF EDIHHYREQI KRVKDSEDVP MVLVGNKCDL PSRTVDTKQA QDLARSYGIP FIETSAKTRQ GVDDAFYTLV REIRKHKEKM SKDGKKKKKK SKTKCVIM (SEQ ID NO:5)

[0140] В контексте данного документа термин «тестируемое соединение ингибитора K–Ras» относится к соединению, которое характеризуется в анализе способностью ингибировать активность, функцию или уровень (например, количество) белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека).

[0141] В контексте данного документа термин «сигнальный путь» относится к серии взаимодействий между клеточными и необязательно внеклеточными компонентами (например, белками, нуклеиновыми кислотами, небольшими молекулами, ионами, липидами), которые передают изменение одного компонента одному или более другим компонентам, что, в свою очередь, может передавать изменения дополнительным компонентам, которые необязательно распространяются на другие компоненты пути передачи сигналов. Например, связывание K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с соединением, описанным в данном документе, может привести к изменению одного или более белок–белковых взаимодействий K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или взаимодействий между K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) и мембраной, приводящему к изменениям в росте клеток, пролиферации или выживании.

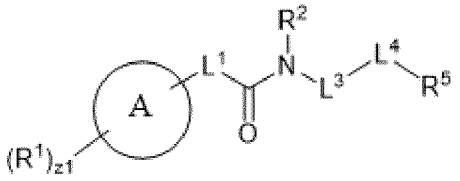
[0142] Аминокислотный остаток в белке «соответствует» данному остатку, когда

он занимает то же существенное структурное положение в белке, что и данный остаток. Например, выбранный остаток в выбранном белке соответствует Gly 12 K–Ras4A человека (например, SEQ ID NO:4) или K–Ras 4B человека (например, SEQ ID NO:5) или им обоим, когда выбранный остаток занимает те же существенные пространственные или другие структурные отношения, что и Gly 12 в K–Ras4A человека или K–Ras 4B человека или в их обоих. В некоторых вариантах осуществления изобретения, если выбранный белок выровнен для максимальной гомологии с белком K–Ras4A человека или K–Ras 4B человека, положение в выровненном выбранном белке, выравнивающемся с Gly 12, как говорят, соответствует Gly 12 (например, Gly 12 SEQ ID NO:4 или Gly 12 SEQ ID NO:5). Вместо выравнивания первичной последовательности также может использоваться трехмерное структурное выравнивание, например, когда структура выбранного белка выравнивается для максимального соответствия с белком K–Ras4A человека или K–Ras 4B человека и сравниваемыми общими структурами. В этом случае говорят, что аминокислота, которая занимает ту же самую существенную позицию, что и Gly 12 в структурной модели, соответствует остатку Gly 12 (например, Gly 12 SEQ ID NO:4 или Gly 12 SEQ ID NO:5). В другом примере выбранный остаток в выбранном белке соответствует H95 K–Ras 4A или 4B человека, когда выбранный остаток (например, остаток гистидина) занимает, по существу, такую же последовательность, пространственное или другое структурное положение в белке, что и H95 в K–Ras 4A или 4B человека (например, H95 SEQ ID NO:4 или H95 SEQ ID NO:5).

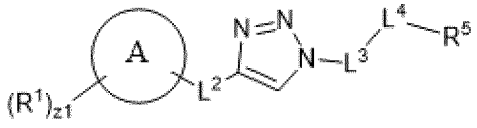
[0143] Термины «незамещенный винилсульфоновый фрагмент», «незамещенный винилсульфонамидный фрагмент», «незамещенный фтор(C_1–C_4)алкилкетоновый фрагмент», «незамещенный хлор(C_1–C_4)алкилкетоновый фрагмент», «незамещенный акриламидный фрагмент», «незамещенный дисульфидный фрагмент», «незамещенный тиоловый фрагмент», «незамещенный фосфонатный фрагмент», «незамещенный альдегидный фрагмент», «незамещенный еноновый фрагмент», «незамещенный диазометилкетоновый фрагмент», «незамещенный диазометиламидный фрагмент», «незамещенный цианоциклопропилкарбоксамидный фрагмент», «незамещенный эпоксидный фрагмент», «незамещенный эпоксикетоновый фрагмент», «незамещенный эпоксиамидный фрагмент», «незамещенный арилальдегидный фрагмент», «незамещенный арилдиальдегидный фрагмент», «незамещенный диальдегидный фрагмент», «незамещенный фрагмент азотистого иприта», «незамещенный пропаргильный фрагмент» или «незамещенный пропаргиламидный фрагмент» используются в соответствии с их очевидным обычным химическим значением и относятся к тем одновалентным химическим группам, которые имеют самый низкий молекулярный вес для каждой такой группы при соблюдении правил химической валентности. Замещенная форма одной из названных групп (например, винилсульфоновый фрагмент) может быть замещена одной или более любых любых групп заместителей, описанных в данном документе (например, замещенной группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя), подчиняясь правилам химической валентности.

Соединения

[0144] В одном аспекте предложено соединение формулы:



(I) или



(II).

[0145] кольцо A представляет собой арил или гетероарил.

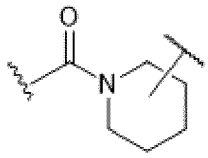
[0146] R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_{m1}$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, $–N_3$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный); два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного циклоалкила (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного арила (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный,

5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0147] Символ z1 равно целому числу от 0 до 4.

[0148] R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $C(O)R^{2A}$, $C(O)OR^{2A}$, $C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0149] L^1 представляет собой связь, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6) или



.

[0150] L^2 представляет собой связь, O, C(O), C(O)O, OC(O), S, SO, $S(O)_2$, NH, –NHC(O), C(O)NH, SO_2NH, $–NHSO_2$, OC(O)NH, –NHC(O)O, –NHC(O)NH, $C(O)OCH_2$, $CH_2OC(O)–$, $C(O)NHCH_2$, $CH_2NHC(O)–$, CH_2NHCH_2, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкилен (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6

членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный).

[0151] L^3 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^3)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^3)$, $N(R^3)C(O)$, $N(R^3)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^3)$, C(O)O, OC(O), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкилен (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арилен (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенилен) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарилен (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0152] R^3 независимо представляет собой водород, CX^3_3, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $C(O)R^{3A}$, $C(O)OR^{3A}$, $C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0153] L^4 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^4)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^4)$, $N(R^4)C(O)$,

$N(R^4)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^4)$, $C(O)O$, $OC(O)$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкилен (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арилен (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенилен) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарилен (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0154] R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $C(O)R^{4A}$, $C(O)OR^{4A}$, $C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0155] R^5 независимо представляет собой водород, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8,

C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный) или E.

[0156] E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент.

[0157] Каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный); заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или

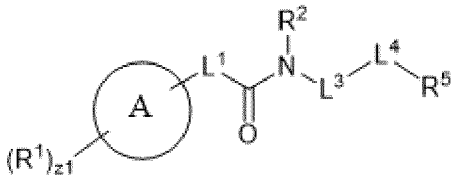
замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный); заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный); заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный); заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0158] Каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, Cl, Br или –I.

[0159] Символ n1 независимо равно целому числу от 0 до 4.

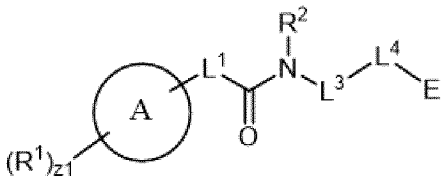
[0160] Символы m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0161] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



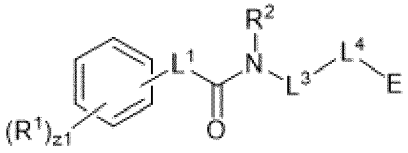
(I) и R^1, R^2, R^5, кольцо A, L^1, L^3, L^4 и z1 соответствуют определениям в данном документе.

[0162] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



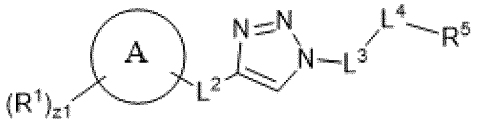
(I) и R^1, R^2, E, кольцо A, L^1, L^3, L^4 и z1 соответствуют определениям в данном документе.

[0163] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



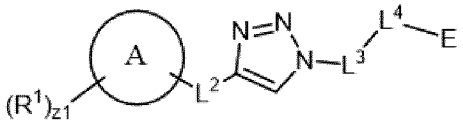
и R^1, R^2, E, кольцо A, L^1, L^3, L^4 и z1 соответствуют определениям в данном документе.

[0164] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



(II) и R^1, R^5, кольцо A, L^2, L^3, L^4 и z1 соответствуют определениям в данном документе.

[0165] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



и R^1, E, кольцо A, L^2, L^3, L^4 и z1 соответствуют определениям в данном документе.

[0166] В вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой арил (например, C_6–C_{12} арил, C_6–C_{10} арил или C_6 арил). В вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой C_6–C_{12} арил. В вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой C_6–C_{10} арил. В вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой C_6 арил. Будет понятно, когда z1 равно 0, кольцо A является незамещенным (например, незамещенный арил или незамещенный гетероарил) в дополнение к связи с L^2. Будет понятно, когда z1 равно более чем 0 (например, 1, 2, 3 или 4), кольцо A замещено одним или более заместителями R^1 (например, R^1–замещенный арил или R^1–замещенный гетероарил) в дополнение к связи с L^2.

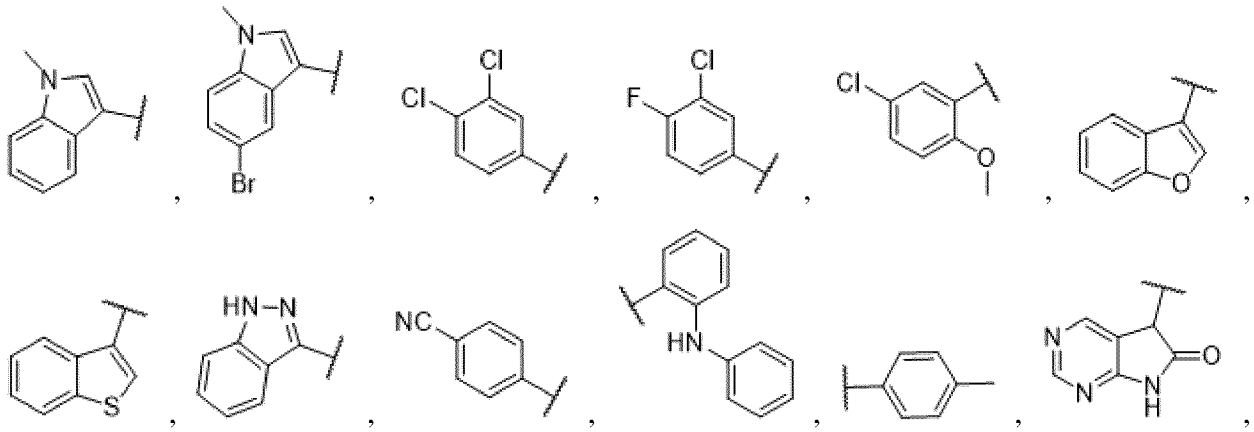
[0167] В вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой гетероарил (например, 5–12 членный гетероарил, 5–10 членный гетероарил, 5–9 членный гетероарил или 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой 5–12 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой 5–10 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой 5–9 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой 5–6 членный гетероарил.

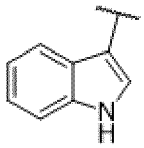
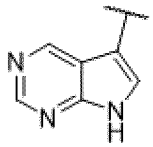
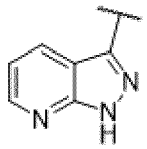
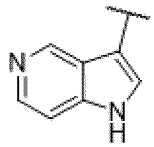
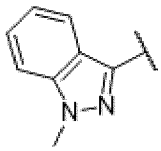
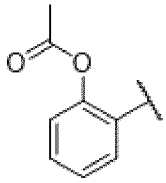
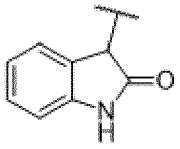
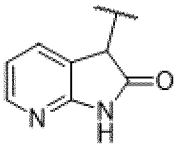
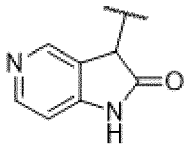
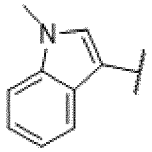
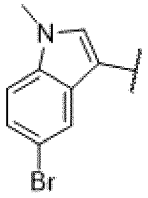
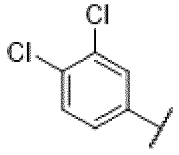
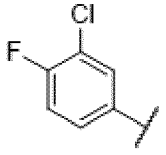
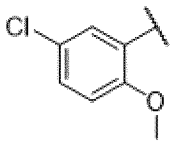
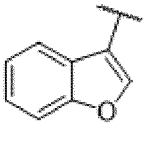
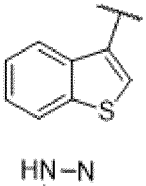
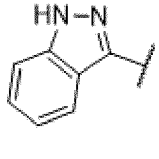
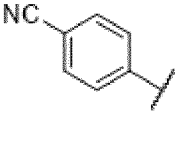
[0168] В вариантах осуществления изобретения кольцо A представляет собой

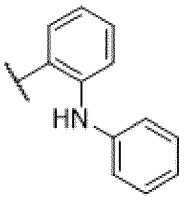
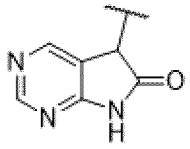
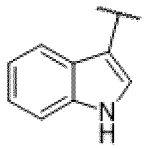
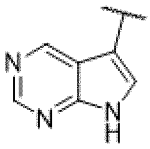
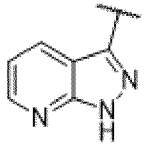
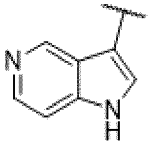
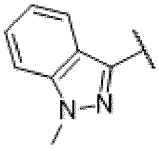
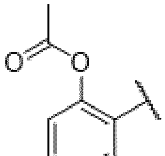
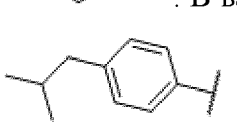
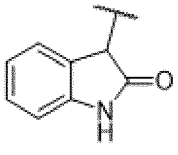
нафтил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой бифенил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой фенил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой пиридил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой пиразолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой имидазолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой оксазолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой изоксазолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой тиазолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой фуранил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой пирролил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой тиенил.

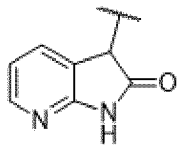
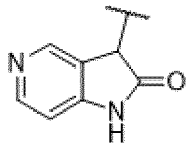
[0169] В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой индолинил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой индазолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой бензимидазолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой бензоксазолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой азаиндолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой пуринил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой индолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой пиразинил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой пирролил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой имидазолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой пиразолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой триазолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой тетразолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой бензофуранил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой индолил. В вариантах осуществления изобретения кольцо А представляет собой бензотиенил.

[0170] В вариантах осуществления изобретения –(кольцо А)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:



 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , или  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  .

. В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения –(кольцо

A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  . В вариантах осуществления изобретения – (кольцо A)–$(R^1)_{z1}$ имеет формулу:  .

[0171] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_{m1}$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный); два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного циклоалкила (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного арила (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила

(например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0172] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, SR^{1D}, SO_2R^{1D}, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_2$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

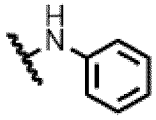
[0173] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, $–CHX^1_2$, $–CH_2X^1$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $–SO_3H$, $–SO_4H$, $–SO_2NH_2$, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $–NHSO_2H$, –NHC(O)H, –NHC(O)OH, NHOH, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или

замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0174] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, CH_2X^1, OH, CN, SO_2CH_3, NO_2, $N(CH_3)_2$, NH_2, SH, COOH, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, OCH_2CH_3, SCH_3 или SCH_2CH_3.

[0175] В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $SO_{n1}R^{1D}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-NHNR^{1A}R^{1B}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-ONR^{1A}R^{1B}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $N(O)_{m1}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $NR^{1A}R^{1B}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $C(O)R^{1C}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $C(O)OR^{1C}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $C(O)NR^{1A}R^{1B}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой OR^{1D}. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой $NR^{1A}OR^{1C}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_6 алкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой замещенный или незамещенный 2–6 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_8 циклоалкил В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой замещенный или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой CX^1_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой CHX^1_2. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой CH_2X^1. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой COOH. В вариантах

осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой OCX^1_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $OCHX^1_2$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой OCH_2X^1. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой CH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой OCH_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой OCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой SCH_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой SCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой –CN. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой SO_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $N(CH_3)_2$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $NH(CH_3)$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой NH(незамещенный фенил). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой NH(незамещенный 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой F. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой Cl. В вариантах

осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой Br. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой I. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $–SO_3H$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $–SO_4H$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $–SO_2NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $—NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $—ONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $—NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $—NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $–NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой –NHC(O)H. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой –NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $–OCOCH_3$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой $NR^{1A}R^{1B}$. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой NHR^{1B}, где R^{1B} представляет собой замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой NHR^{1B}, где R^{1B} представляет собой незамещенный арил или незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой  .

[0176] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру

заместителя или группой низшего заместителя) алкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2).

[0177] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный).

[0178] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6).

[0179] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного

по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный).

[0180] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) арил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный арил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил).

[0181] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0182] В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, SR^{1D}, SO_2R^{1D}, $NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, незамещенный C_1–C_6 алкил, незамещенный 2–6 членный гетероалкил, незамещенный C_3–C_6 циклоалкил, незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил, незамещенный фенил или незамещенный 5–6 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, SO_2CH_3, NHPh (Ph=фенил), CH_3

или CH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $-CH_2X^1$, CN, SR^{1D}, $N(O)_2$, SO_2R^{1D}, $NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, незамещенный C_1–C_6 алкил, незамещенный 2–6 членный гетероалкил, незамещенный C_3–C_6 циклоалкил, незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил, незамещенный фенил или незамещенный 5–6 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $-CH_2X^1$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, CN, $N(O)_2$, SO_2CH_3, $N(CH_3)_2$, OCH_3, OCH_2CH_3, CH_3 или CH_2CH_3.

[0183] В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного циклоалкила (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного арила (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0184] В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного циклоалкила. В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) циклоалкила. В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного циклоалкила. В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного циклоалкила (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного циклоалкила (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6).

[0185] В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или

группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила. В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероциклоалкила. В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного гетероциклоалкила. В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием замещенного гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный).

[0186] В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного арила. В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) арила. В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного арила. В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного арила (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием замещенного арила (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного арила (например, C_6–C_{10} или фенил).

[0187] В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила. В вариантах осуществления изобретения два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероарила. В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного гетероарила. В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут

быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием замещенного гетероарила (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного гетероарила (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0188] В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой –COOH. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой $–CH_2CH_3$.

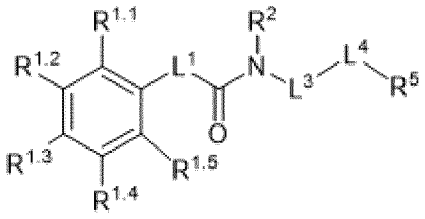
[0189] В вариантах осуществления изобретения каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X,

незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0190] В вариантах осуществления изобретения заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с независимым образованием незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения X независимо представляет собой –F. В вариантах осуществления изобретения X независимо представляет собой –Cl. В вариантах осуществления изобретения X независимо представляет собой –Br. В вариантах осуществления изобретения X независимо представляет собой –I.

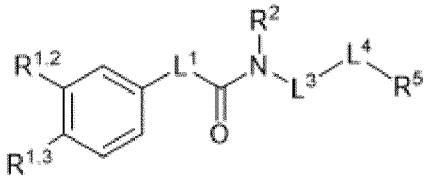
[0191] В вариантах осуществления изобретения z1 равно 0. В вариантах осуществления изобретения z1 равно 1. В вариантах осуществления изобретения z1 равно 2. В вариантах осуществления изобретения z1 равно 3. В вариантах осуществления изобретения z1 равно 4. В вариантах осуществления изобретения X^1 независимо представляет собой –F. В вариантах осуществления изобретения X^1 независимо представляет собой –Cl. В вариантах осуществления изобретения X^1 независимо представляет собой –Br. В вариантах осуществления изобретения X^1 независимо представляет собой –I. В вариантах осуществления изобретения n1 независимо равно 0. В вариантах осуществления изобретения n1 независимо равно 1. В вариантах осуществления изобретения n1 независимо равно 2. В вариантах осуществления изобретения n1 независимо равно 3. В вариантах осуществления изобретения n1 независимо равно 4. В вариантах осуществления изобретения m1 независимо равно 1. В вариантах осуществления изобретения m1 независимо равно 2. В вариантах осуществления изобретения v1 независимо равно 1. В вариантах осуществления изобретения v1 независимо равно 2.

[0192] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



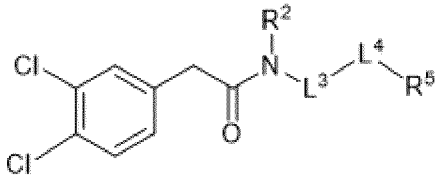
(Ia) и R^2, R^5, L^1, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0193] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



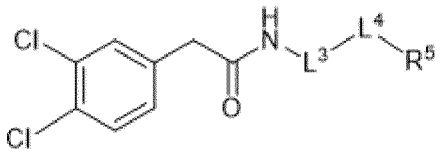
(Ib) и $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, R^2, R^5, L^1, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе.

[0194] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



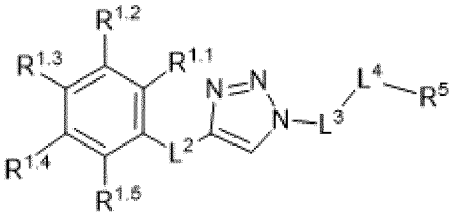
(Ic) и R^2, R^5, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе.

[0195] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



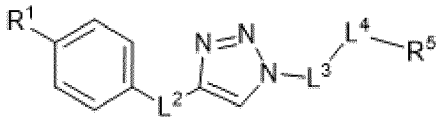
(Id) и R^5, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе.

[0196] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



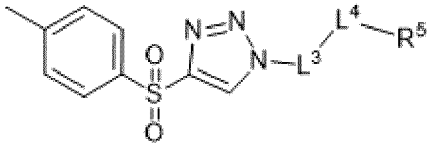
(IIa) и R^5, L^2, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0197] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



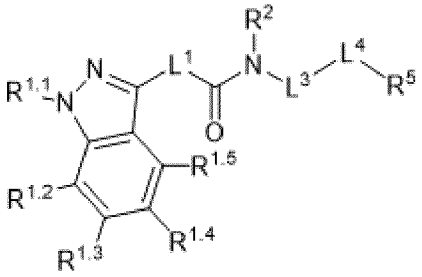
(IIb) и R^1, R^5, L^2, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе.

[0198] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



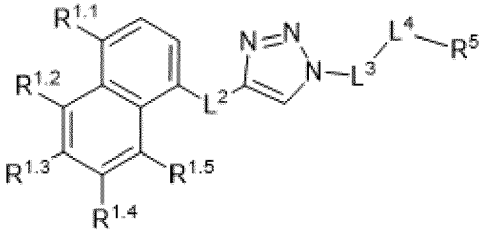
(IIc) и R^5, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе.

[0199] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



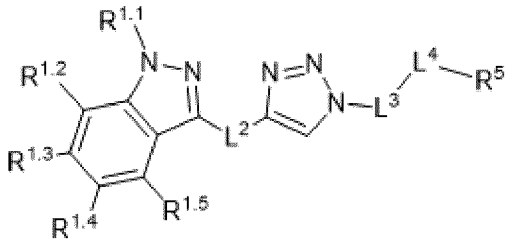
(Ib) и R^2, R^5, L^1, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0200] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



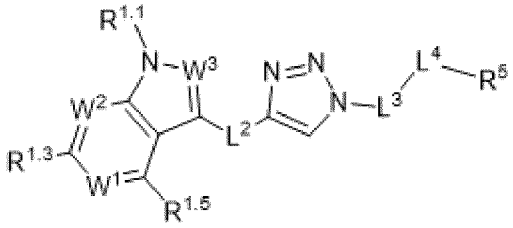
(IIb) и R^5, L^2, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0201] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



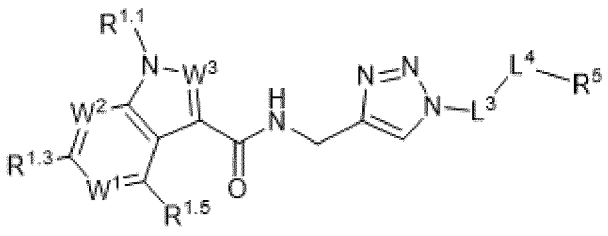
(IIc) и R^5, кольцо A, L^2, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0202] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



(IId) и R^5, кольцо A, L^2, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1. W^1 представляет собой –N= или –C($R^{1.4}$)=. В вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой –N=. В вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой –C($R^{1.4}$)=. В вариантах осуществления изобретения W^1 представляет собой –CH=. W^2 представляет собой –N= или –C($R^{1.2}$)=. В вариантах осуществления изобретения W^2 представляет собой –N=. В вариантах осуществления изобретения W^2 представляет собой –C($R^{1.2}$)=. В вариантах осуществления изобретения W^2 представляет собой –CH=. W^3 представляет собой –N= или –CH=. В вариантах осуществления изобретения W^3 представляет собой –N=. В вариантах осуществления изобретения W^3 представляет собой –CH=.

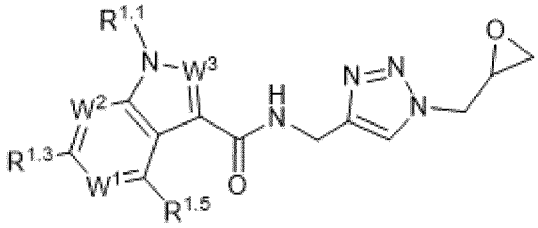
[0203] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



(IIda) и W^1, W^2, W^3, R^5, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут

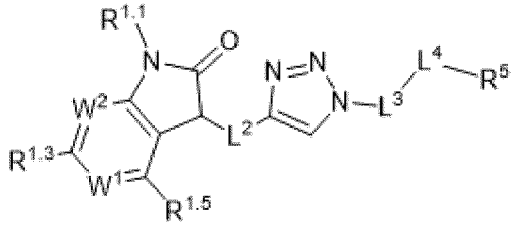
представлять собой любой заместитель R^1.

[0204] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



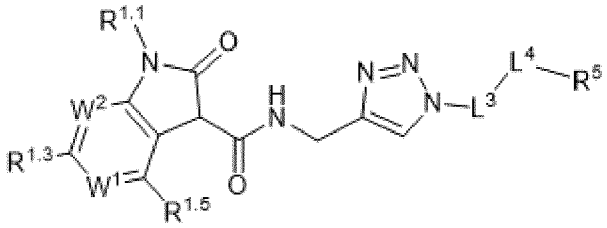
(IIda) и W^1, W^2 и W^3 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0205] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



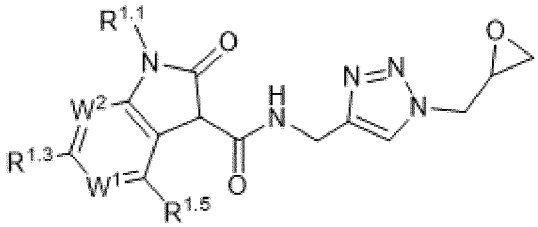
(IIe) и R^5, кольцо A, L^2, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0206] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



(IIda) и W^1, W^2, R^5, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

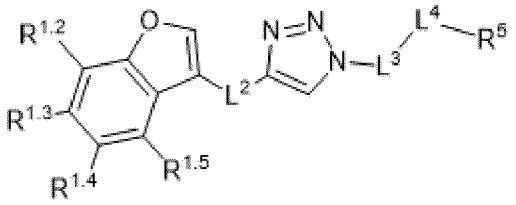
[0207] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



(IIda) и W^1 и W^2 соответствуют

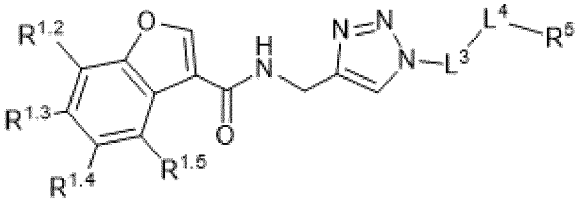
определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0208] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



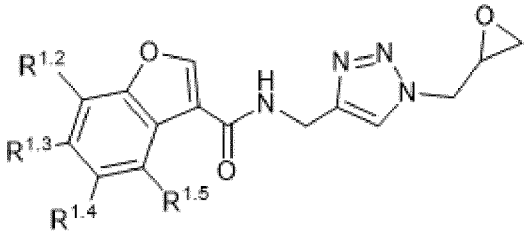
(IIf) и R^5, кольцо A, L^2, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0209] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



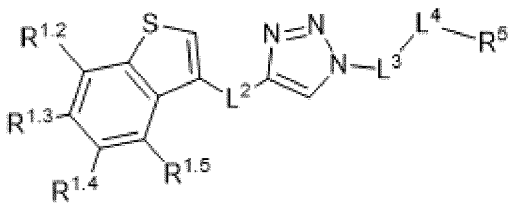
(IIda) и R^5, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0210] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



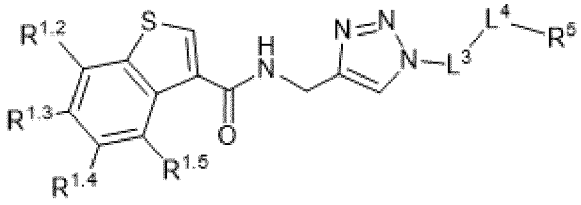
(IIda). $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0211] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



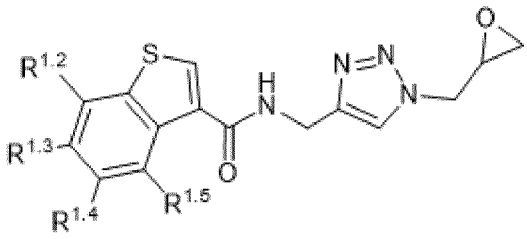
(IIg) и R^5, кольцо A, L^2, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0212] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



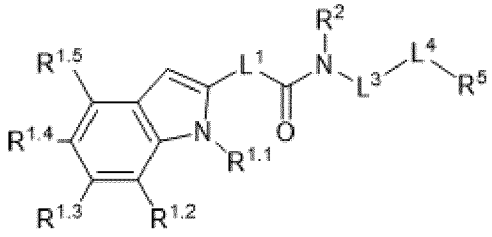
(IIda) и R^5, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

[0213] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



(IIda). $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой заместитель R^1.

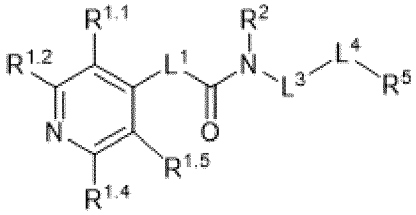
[0214] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



(Id) и R^2, R^5, L^1, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо могут представлять собой любой

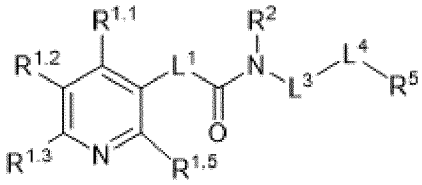
заместитель R^1.

[0215] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



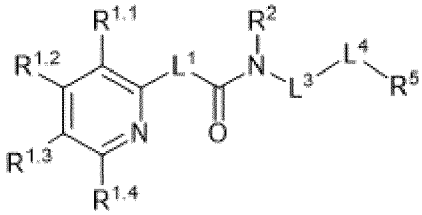
(Ie) и R^2, R^5, L^1, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.4}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо может представлять собой любой заместитель R^1.

[0216] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



(If) и R^2, R^5, L^1, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.5}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо может представлять собой любой заместитель R^1.

[0217] В вариантах осуществления изобретения соединение имеет формулу:



(Ig) и R^2, R^5, L^1, L^3 и L^4 соответствуют определениям в данном документе. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ независимо представляют собой R^1 в фиксированном положении (например, неподвижный, как изображено на формуле, описанной в данном документе) и независимо может представлять собой любой заместитель R^1.

[0218] $R^{1.1}$ независимо представляет собой водород, галоген, $CX^{1.1}_3$, $CHX^{1.1}_2$, $-CH_2X^{1.1}$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $-NHNR^{1A}R^{1B}$, $-ONR^{1A}R^{1B}$, $-NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $-NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_{m1}$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $-NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $-NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $-NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, $OCX^{1.1}_3$, $OCHX^{1.1}_2$, $OCH_2X^{1.1}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой

заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой водород.

[0219] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой галоген, $CX^{1.1}_3$, $–CHX^{1.1}_2$, $–CH_2X^{1.1}$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $–SO_3H$, $–SO_4H$, $–SO_2NH_2$, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $–NHSO_2H$, –NHC(O)H, –NHC(O)OH, NHOH, $OCX^{1.1}_3$, $OCHX^{1.1}_2$, $OCH_2X^{1.1}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0220] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой галоген, $CX^{1.1}_3$, $CHX^{1.1}_2$, $CH_2X^{1.1}$, OH, CN, SO_2CH_3, NO_2, $N(CH_3)_2$, NH_2, SH, COOH, $OCX^{1.1}_3$, $OCHX^{1.1}_2$, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, OCH_2CH_3, SCH_3 или SCH_2CH_3.

[0221] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_6 алкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ представляет собой замещенный или незамещенный 2–6 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_8 циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ представляет собой замещенный или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ представляет собой замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $CX^{1.1}_3$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $CHX^{1.1}_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $CH_2X^{1.1}$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $OCX^{1.1}_3$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $OCHX^{1.1}_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $OCH_2X^{1.1}$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой CH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой OCH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой OCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой SCH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой SCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой –CN. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой SO_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $N(CH_3)_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $NH(CH_3)$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой NH(незамещенный фенил). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой NH(незамещенный 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо

представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой F. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой Cl. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой Br. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой I. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ представляет собой незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $–SO_3H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $–SO_4H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $–SO_2NH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой —$NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой —ONH_2. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой —$NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой —$NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $–NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой –NHC(O)H. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой –NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.1}$ независимо представляет собой –F. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.1}$ независимо представляет собой –Cl. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.1}$ независимо представляет собой –Br. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.1}$ независимо представляет собой –I.

[0222] $R^{1.2}$ независимо представляет собой водород, галоген, $CX^{1.2}_3$, $CHX^{1.2}_2$, $–CH_2X^{1.2}$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_{m1}$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$,

$–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, $OCX^{1.2}{}_3$, $OCHX^{1.2}{}_2$, $OCH_2X^{1.2}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой водород.

[0223] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой галоген, $CX^{1.2}{}_3$, $–CHX^{1.2}{}_2$, $–CH_2X^{1.2}$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $–SO_3H$, $–SO_4H$, $–SO_2NH_2$, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $–NHSO_2H$, –NHC(O)H, –NHC(O)OH, NHOH, $OCX^{1.2}{}_3$, $OCHX^{1.2}{}_2$, $OCH_2X^{1.2}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил

(например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0224] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой галоген, $CX^{1.2}_3$, $CHX^{1.2}_2$, $CH_2X^{1.2}$, OH, CN, SO_2CH_3, NO_2, $N(CH_3)_2$, NH_2, SH, COOH, $OCX^{1.2}_3$, $OCHX^{1.2}_2$, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, OCH_2CH_3, SCH_3 или SCH_2CH_3.

[0225] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_6 алкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ представляет собой замещенный или незамещенный 2–6 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_8 циклоалкил В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ представляет собой замещенный или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ представляет собой замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $CX^{1.2}_3$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $CHX^{1.2}_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $CH_2X^{1.2}$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $OCX^{1.2}_3$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $OCHX^{1.2}_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $OCH_2X^{1.2}$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой CH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой OCH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой OCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой SCH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой SCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой –CN. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой SO_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $N(CH_3)_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $NH(CH_3)$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой NH(незамещенный фенил). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой NH(незамещенный 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления

изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой F. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой Cl. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой Br. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой I. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ представляет собой незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $–SO_3H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $–SO_4H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $–SO_2NH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $—NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $—ONH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $—NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $—NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $–NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой –NHC(O)H. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой –NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.2}$ независимо представляет собой –F. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.2}$ независимо представляет собой –Cl. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.2}$ независимо представляет собой –Br. В вариантах осуществления

изобретения $X^{1.2}$ независимо представляет собой –I.

[0226] $R^{1.3}$ независимо представляет собой водород, галоген, $CX^{1.3}_3$, $CHX^{1.3}_2$, $–CH_2X^{1.3}$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_{m1}$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, $OCX^{1.3}_3$, $OCHX^{1.3}_2$, $OCH_2X^{1.3}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой водород.

[0227] В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой галоген, $CX^{1,3}_3$, $–CHX^{1,3}_2$, $–CH_2X^{1,3}$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $–SO_3H$, $–SO_4H$, $–SO_2NH_2$, $—NHNH_2$, $—ONH_2$, $—NHC(O)NHNH_2$, $—NHC(O)NH_2$, $–NHSO_2H$, $–NHC(O)H$, $–NHC(O)OH$, NHOH, $OCX^{1,3}_3$, $OCHX^{1,3}_2$, $OCH_2X^{1,3}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный

группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0228] В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой галоген, $CX^{1,3}_3$, $CHX^{1,3}_2$, $CH_2X^{1,3}$, OH, CN, SO_2CH_3, NO_2, $N(CH_3)_2$, NH_2, SH, COOH, $OCX^{1,3}_3$, $OCHX^{1,3}_2$, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, OCH_2CH_3, SCH_3 или SCH_2CH_3.

[0229] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.3}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_6 алкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ представляет собой замещенный или незамещенный 2–6 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_8 циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ представляет собой замещенный или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ представляет собой замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $CX^{1,3}_3$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $CHX^{1,3}_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $CH_2X^{1,3}$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $OCX^{1,3}_3$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $OCHX^{1,3}_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $OCH_2X^{1,3}$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой CH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой OCH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой OCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой SCH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой SCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой –CN. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой SO_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $N(CH_3)_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $NH(CH_3)$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой NH(незамещенный фенил). В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой NH(незамещенный 5–6

членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой F. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой Cl. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой Br. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой I. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ представляет собой незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $–SO_3H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $–SO_4H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $–SO_2NH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $—NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $—ONH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $—NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $—NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $–NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $–NHC(O)H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой $–NHC(O)OH$. В вариантах осуществления

изобретения $R^{1,3}$ независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения $X^{1,3}$ независимо представляет собой –F. В вариантах осуществления изобретения $X^{1,3}$ независимо представляет собой –Cl. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.3}$ независимо представляет собой –Br. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.3}$ независимо представляет собой –I.

[0230] $R^{1.4}$ независимо представляет собой водород, галоген, $CX^{1.4}_3$, $CHX^{1.4}_2$, $–CH_2X^{1.4}$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_{m1}$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, $OCX^{1.4}_3$, $OCHX^{1.4}_2$, $OCH_2X^{1.4}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой водород.

[0231] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой галоген, $CX^{1.4}_3$, $–CHX^{1.4}_2$, $–CH_2X^{1.4}$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $–SO_3H$, $–SO_4H$, $–SO_2NH_2$, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $–NHSO_2H$, –NHC(O)H, –NHC(O)OH, NHOH, $OCX^{1.4}_3$, $OCHX^{1.4}_2$, $OCH_2X^{1.4}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8,

C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0232] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой галоген, $CX^{1.4}_3$, $CHX^{1.4}_2$, $CH_2X^{1.4}$, OH, CN, SO_2CH_3, NO_2, $N(CH_3)_2$, NH_2, SH, COOH, $OCX^{1.4}_3$, $OCHX^{1.4}_2$, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, OCH_2CH_3, SCH_3 или SCH_2CH_3.

[0233] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_6 алкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ представляет собой замещенный или незамещенный 2–6 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_8 циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ представляет собой замещенный или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ представляет собой замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $CX^{1.4}_3$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $CHX^{1.4}_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $CH_2X^{1.4}$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $OCX^{1.4}_3$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $OCHX^{1.4}_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $OCH_2X^{1.4}$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой CH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой OCH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой OCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой SCH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой SCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой –CN. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой SO_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления

изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $N(CH_3)_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $NH(CH_3)$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой NH(незамещенный фенил). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой NH(незамещенный 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой F. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой Cl. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой Br. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой I. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ представляет собой незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $–SO_3H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $–SO_4H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $–SO_2NH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $—NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $—ONH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $—NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$

независимо представляет собой —$NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой –$NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой –NHC(O)H. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой –NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.4}$ независимо представляет собой –F. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.4}$ независимо представляет собой –Cl. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.4}$ независимо представляет собой –Br. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.4}$ независимо представляет собой –I.

[0234] $R^{1.5}$ независимо представляет собой водород, галоген, $CX^{1.5}_3$, $CHX^{1.5}_2$, –$CH_2X^{1.5}$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, –$NHNR^{1A}R^{1B}$, –$ONR^{1A}R^{1B}$, –$NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, –$NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_{m1}$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, –$NR^{1A}SO_2R^{1D}$, –$NR^{1A}C(O)R^{1C}$, –$NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, $OCX^{1.5}_3$, $OCHX^{1.5}_2$, $OCH_2X^{1.5}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой водород.

[0235] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой галоген, $CX^{1.5}_3$, –$CHX^{1.5}_2$, –$CH_2X^{1.5}$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, –SO_3H, –SO_4H, –SO_2NH_2, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, –$NHSO_2H$, –NHC(O)H, –NHC(O)OH, NHOH, $OCX^{1.5}_3$, $OCHX^{1.5}_2$, $OCH_2X^{1.5}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или

незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0236] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой галоген, $CX^{1.5}_3$, $CHX^{1.5}_2$, $CH_2X^{1.5}$, OH, CN, SO_2CH_3, NO_2, $N(CH_3)_2$, NH_2, SH, COOH, $OCX^{1.5}_3$, $OCHX^{1.5}_2$, CH_3, CH_2CH_3, OCH_3, OCH_2CH_3, SCH_3 или SCH_2CH_3.

[0237] В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_6 алкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ представляет собой замещенный или незамещенный 2–6 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ представляет собой замещенный или незамещенный C_3–C_8 циклоалкил В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ представляет собой замещенный или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ представляет собой замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $CX^{1.5}_3$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $CHX^{1.5}_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $CH_2X^{1.5}$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $OCX^{1.5}_3$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $OCHX^{1.5}_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $OCH_2X^{1.5}$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой CH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой OCH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой OCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой SCH_3. В вариантах осуществления

изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой SCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой –CN. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой SO_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $N(CH_3)_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $NH(CH_3)$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой NH(незамещенный фенил). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой NH(незамещенный 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой F. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой Cl. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой Br. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой I. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ представляет собой незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $–SO_3H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $–SO_4H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо

представляет собой $–SO_2NH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $—NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $—ONH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $—NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $—NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой $–NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой –NHC(O)H. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой –NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения $R^{1.5}$ независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.5}$ независимо представляет собой –F. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.5}$ независимо представляет собой –Cl. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.5}$ независимо представляет собой –Br. В вариантах осуществления изобретения $X^{1.5}$ независимо представляет собой –I.

[0238] В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой $C(O)R^{2A}$. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой $C(O)OR^{2A}$. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой $C(O)NR^{2A}R^{2B}$. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой CX^2_3. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой CHX^2_2. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой CH_2X^2. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой OCX^2_3. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой $OCHX^2_2$. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой CH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой OCH_3. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой OCH_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения R^2

независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения R^2 независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения X^2 независимо представляет собой –F. В вариантах осуществления изобретения X^2 независимо представляет собой –Cl. В вариантах осуществления изобретения X^2 независимо представляет собой –Br. В вариантах осуществления изобретения X^2 независимо представляет собой –I.

[0239] В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой алкил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный или незамещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2).

[0240] В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный).

[0241] В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения

R^2 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6).

[0242] В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный).

[0243] В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) арил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный арил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный или незамещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил).

[0244] В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой замещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или

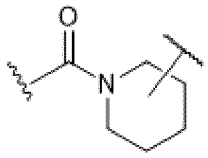
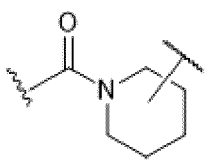
5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^2 представляет собой незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

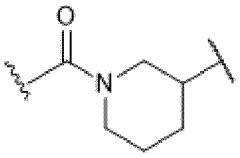
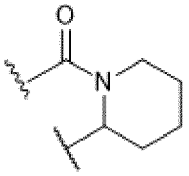
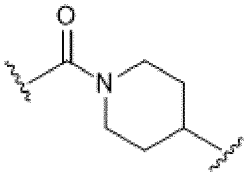
[0245] В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой –COOH. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой $–CH_2CH_3$.

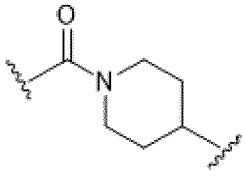
[0246] В вариантах осуществления изобретения каждый R^{2A} и R^{2B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5–12

членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0247] В вариантах осуществления изобретения заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с независимым образованием незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0248] В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой связь, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6) или  . В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой связь, незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой связь. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой $–CH_2$. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой $–C(CH_3)_2$. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой незамещенный циклопропилен. В некоторых вариантах реализации изобретения L^1 представляет собой связь. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой


. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой 
. В некоторых вариантах осуществления изобретения когда кольцо A представляет собой арил, тогда L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный циклоалкилен.

[0249] В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой связь, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6) или 
.

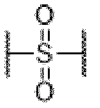
[0250] В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой незамещенный метилен. В некоторых вариантах реализации изобретения L^1 представляет собой связь. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой 
.

[0251] В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой незамещенный алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет

собой замещенный или незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой замещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2).

[0252] В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) циклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой незамещенный циклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой замещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения L^1 представляет собой незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6).

[0253] В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой связь, O, C(O), C(O)O, OC(O), S, SO, $S(O)_2$, NH, –NHC(O), C(O)NH, SO_2NH, –$NHSO_2$, OC(O)NH, –NHC(O)O, –NHC(O)NH, C(O)OCH_2, $CH_2OC(O)$–, C(O)$NHCH_2$, $CH_2NHC(O)$–, CH_2NHCH_2, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкилен (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой связь, $S(O)_2$, C(O)OCH_2, $CH_2OC(O)$–, C(O)$NHCH_2$, $CH_2NHC(O)$, CH_2NHCH_2 или CH_2. В некоторых вариантах реализации изобретения L^2 представляет собой связь. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой $S(O)_2$. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C(O)OCH_2. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C(O)$NHCH_2$. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой CH_2NHCH_2. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой CH_2. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой CH_2CH_2. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой –$C(CH_3)_2$. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой O. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C(O). В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C(O)O. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой OC(O). В вариантах осуществления

изобретения L^2 представляет собой S. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой SO. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой NH. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой –NHC(O). В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой C(O)NH. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой SO_2NH. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой $–NHSO_2$. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой OC(O)NH. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой –NHC(O)O. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой –NHC(O)NH. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой $CH_2OC(O)$. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой $CH_2NHC(O)$. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой CH_2CONH. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой  .

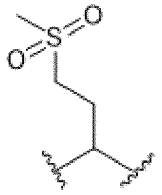
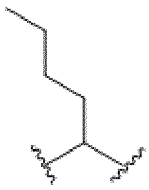
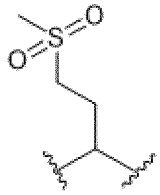
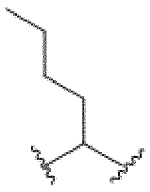
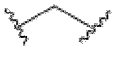
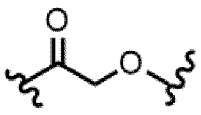
[0254] В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой незамещенный алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой замещенный или незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой замещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2).

[0255] В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой незамещенный гетероалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкилен (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой замещенный гетероалкилен (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения L^2 представляет собой незамещенный гетероалкилен (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный).

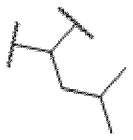
[0256] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^3)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^3)$, $N(R^3)C(O)$, $N(R^3)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^3)$, C(O)O, OC(O), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкилен (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арилен (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенилен) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарилен (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

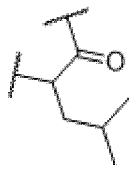
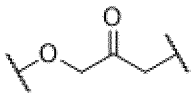
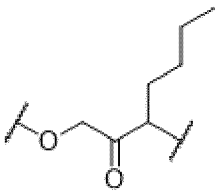
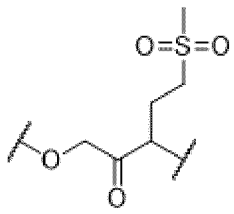
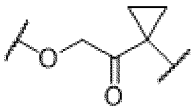
[0257] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой связь, $S(O)_2$, NH, C(O)NH, NHC(O), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный C_1–C_6 алкилен, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 2–6 членный гетероалкилен, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный C_3–C_6 циклоалкилен, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкилен, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фенилен или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 5–6 членный гетероарилен.

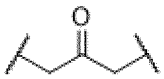
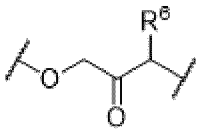
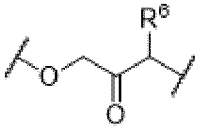
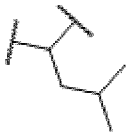
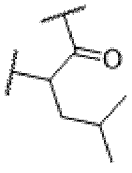
[0258] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой связь. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $S(O)_2$. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $N(R^3)$. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой O. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой S. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой

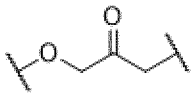
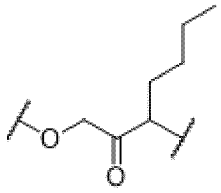
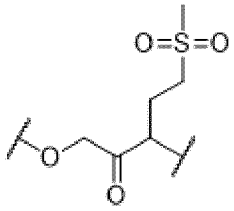
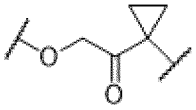
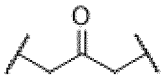
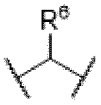
C(O). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $C(O)N(R^3)$. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $N(R^3)C(O)$. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $N(R^3)C(O)NH$. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой $NHC(O)N(R^3)$. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C(O)O. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой OC(O). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собойNH. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой C(O)NH. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой NHC(O). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой NHC(O)NH. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный метилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный метилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  ,  или  . В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  .

[0259] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой связь, замещенный или незамещенный метилен, замещенный или незамещенный этилен, замещенный или незамещенный пропилен, замещенный или незамещенный бутилен, замещенный или незамещенный C_5 алкилен, замещенный или незамещенный C_6 алкилен,

замещенный или незамещенный этенилен, замещенный или незамещенный пропенилен, замещенный или незамещенный бутенилен, замещенный или незамещенный C_5 алкенилен или замещенный или незамещенный C_6 алкенилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой связь, незамещенный метилен, незамещенный этилен, незамещенный пропилен, незамещенный бутилен, незамещенный С5 алкилен, незамещенный C_6 алкилен, незамещенный этенилен, незамещенный пропенилен, незамещенный бутенилен, незамещенный С5 алкенилен или незамещенный C_6 алкенилен. В некоторых вариантах реализации изобретения L^3 представляет собой связь. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный или незамещенный 2 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 3 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 4 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 5 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 6 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный 2 членный гетероалкил, незамещенный 3 членный гетероалкил, незамещенный 4 членный гетероалкил, незамещенный 5 членный гетероалкил или незамещенный 6 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 или  . В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой


. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой 
, где R^6 соответствует описанию в данном документе.

[0260] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2).

[0261] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный гетероалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкилен (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный гетероалкилен

(например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный гетероалкилен (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный).

[0262] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) циклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный циклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6).

[0263] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероциклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный гетероциклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный гетероциклоалкилен (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный).

[0264] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) арилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный арилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный или незамещенный арилен (например, C_6–C_{10} или фенилен). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный арилен (например, C_6–C_{10} или фенилен). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет

собой незамещенный арилен (например, C_6–C_{10} или фенилен).

[0265] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероарилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный гетероарилен. В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилен (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой замещенный гетероарилен (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой незамещенный гетероарилен (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0266] В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^3)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^3)$, $N(R^3)C(O)$, $N(R^3)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^3)$, C(O)O, OC(O), R^6–замещенный или незамещенный алкилен (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), R^6–замещенный или незамещенный гетероалкилен (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), R^6–замещенный или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), R^6–замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), R^6–замещенный или незамещенный арилен (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенилен) или R^6–замещенный или незамещенный гетероарилен (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0267] R^6 независимо представляет собой оксо, галоген, CCl_3, CBr_3, CF_3, CI_3, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2F, CH_2I, $CHCl_2$, $CHBr_2$, CHF_2, CHI_2, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, SO_3H, SO_4H, SO_2NH_2, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $NHSO_2H$, NHC(O)H, NHC(O)OH, NHOH, $OCCl_3$, $OCBr_3$, OCF_3, OCI_3, OCH_2Cl, OCH_2Br, OCH_2F, OCH_2I, $OCHCl_2$, $OCHBr_2$, $OCHF_2$, $OCHI_2$, незамещенный алкил (например, C_1–C_8 алкил, C_1–C_6 алкил или C_1–C_4 алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный гетероалкил, 2–6 членный гетероалкил или 2–4 членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8 циклоалкил, C_3–C_6 циклоалкил или C_5–C_6 циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный гетероциклоалкил, 3–6 членный гетероциклоалкил или 5– 6 членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C_6–C_{10} арил, C_{10} арил или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный гетероарил, 5–9 членный гетероарил или 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой –OH, замещенный или незамещенный метил, замещенный или незамещенный этил, замещенный или незамещенный пропил, замещенный или незамещенный бутил, замещенный или незамещенный C_5 алкил, замещенный или незамещенный C_6 алкил, –

SO_2CH_3, замещенный или незамещенный 2 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 3 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 4 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 5 членный гетероалкил или замещенный или незамещенный 6 членный гетероалкил.

[0268] В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой –OH, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный пропил, незамещенный бутил, незамещенный C_5 алкил, незамещенный C_6 алкил, $–SO_2CH_3$, незамещенный 2 членный гетероалкил, незамещенный 3 членный гетероалкил, незамещенный 4 членный гетероалкил, незамещенный 5 членный гетероалкил или незамещенный 6 членный гетероалкил.

[0269] В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой оксо. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CBr_3. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CI_3. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CH_2Cl. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CH_2Br. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CH_2F. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CH_2I. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $CHCl_2$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $CHBr_2$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CHF_2. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CHI_2. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой SO_3H. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой SO_4H. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой SO_2NH_2. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $—NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $—ONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $—NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $—NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой NHC(O)H. В

вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $OCCl_3$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $OCBr_3$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой OCF_3. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой OCI_3. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой OCH_2Cl. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой OCH_2Br. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой OCH_2F. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой OCH_2I. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $OCHCl_2$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $OCHBr_2$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $OCHF_2$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $OCHI_2$.

[0270] В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой –OH. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный C_5 алкил. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный C_6 алкил. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой $–SO_2CH_3$. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный 2 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный 3 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный 4 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный 5 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^6 независимо представляет собой незамещенный 6 членный гетероалкил.

[0271] В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой водород, CX^3_3, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $C(O)R^{3A}$, $C(O)OR^{3A}$, $C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил

(например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой CX^3_3. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой $–CHX^3_2$. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой $–CH_2X^3$. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой $C(O)R^{3A}$. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой $C(O)OR^{3A}$. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой $C(O)NR^{3A}R^{3B}$. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой $–CH_3$. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой $–CH_2CH_3$. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой C(O)H. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой C(O)OH. В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой $C(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения X^3 независимо представляет собой –F. В вариантах осуществления изобретения X^3 независимо представляет собой –Cl. В вариантах осуществления изобретения X^3 независимо представляет собой –Br. В вариантах осуществления изобретения X^3 независимо представляет собой –I.

[0272] В вариантах осуществления изобретения R^3 независимо представляет собой водород, CX^3_3, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой

низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0273] В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой алкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный или незамещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2).

[0274] В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный).

[0275] В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6).

[0276] В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный).

[0277] В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) арил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный арил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный или незамещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил).

[0278] В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой замещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^3 представляет собой незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0279] В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру

заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой –COOH. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой $–CH_2CH_3$.

[0280] В вариантах осуществления изобретения каждый R^{3A} и R^{3B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

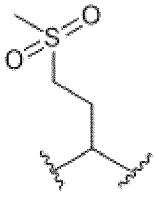
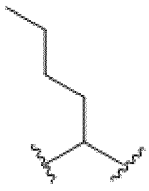
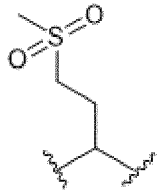
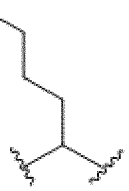
[0281] В вариантах осуществления изобретения заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного

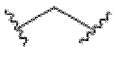
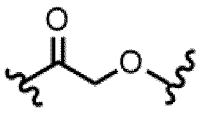
гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с независимым образованием незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

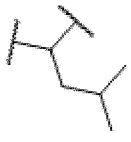
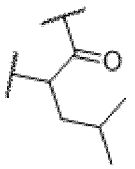
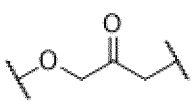
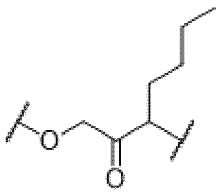
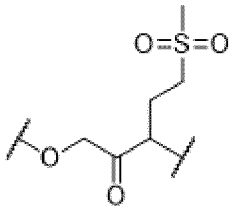
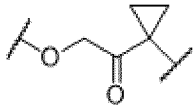
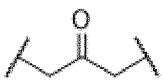
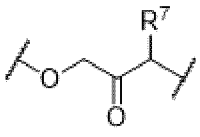
[0282] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^4)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^4)$, $N(R^4)C(O)$, $N(R^4)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^4)$, C(O)O, OC(O), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкилен (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арилен (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенилен) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарилен (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

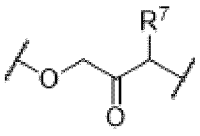
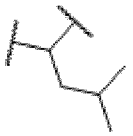
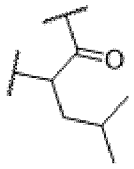
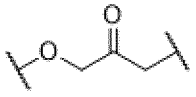
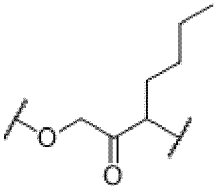
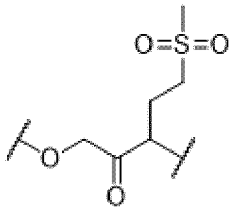
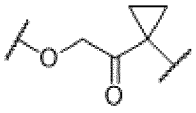
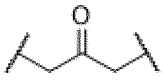
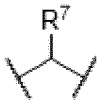
[0283] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой связь, $S(O)_2$, NH, C(O)NH, NHC(O), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный C_1–C_6 алкилен, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 2–6 членный гетероалкилен, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный C_3–C_6 циклоалкилен, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкилен,

замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фенилен или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 5–6 членный гетероарилен.

[0284] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой связь. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой $S(O)_2$. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой $N(R^4)$. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой O. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой S. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой C(O). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой $C(O)N(R^4)$. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой $N(R^4)C(O)$. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой $N(R^4)C(O)NH$. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой $NHC(O)N(R^4)$. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой C(O)O. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой OC(O). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собойNH. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой C(O)NH. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой NHC(O). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой NHC(O)NH. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный метилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный метилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  ,  или  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах

осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  .

[0285] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой связь, замещенный или незамещенный метилен, замещенный или незамещенный этилен, замещенный или незамещенный пропилен, замещенный или незамещенный бутилен, замещенный или незамещенный C_5 алкилен, замещенный или незамещенный C_6 алкилен, замещенный или незамещенный этенилен, замещенный или незамещенный пропенилен, замещенный или незамещенный бутенилен, замещенный или незамещенный C_5 алкенилен или замещенный или незамещенный C_6 алкенилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой связь, незамещенный метилен, незамещенный этилен, незамещенный пропилен, незамещенный бутилен, незамещенный C5 алкилен, незамещенный C_6 алкилен, незамещенный этенилен, незамещенный пропенилен, незамещенный бутенилен, незамещенный C5 алкенилен или незамещенный C_6 алкенилен. В некоторых вариантах реализации изобретения L^4 представляет собой связь. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный или незамещенный 2 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 3 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 4 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 5 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 6 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный 2 членный гетероалкил, незамещенный 3 членный гетероалкил, незамещенный 4 членный гетероалкил, незамещенный 5 членный гетероалкил или незамещенный 6 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или  . В вариантах осуществления изобретения L^4

представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3 представляет собой  , где R^7 соответствует описанию в данном документе.

[0286] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный алкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный или незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения L^4

представляет собой незамещенный алкилен (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2).

[0287] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный гетероалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкилен (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный гетероалкилен (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный гетероалкилен (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный).

[0288] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) циклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный циклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6).

[0289] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероциклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный гетероциклоалкилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный гетероциклоалкилен (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6

членный, 4–5 членный или 5–6 членный).

[0290] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) арилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный арилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный или незамещенный арилен (например, C_6–C_{10} или фенилен). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный арилен (например, C_6–C_{10} или фенилен). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный арилен (например, C_6–C_{10} или фенилен).

[0291] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероарилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный гетероарилен. В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарилен (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой замещенный гетероарилен (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой незамещенный гетероарилен (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0292] В вариантах осуществления изобретения L^4 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^4)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^4)$, $N(R^4)C(O)$, $N(R^4)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^4)$, C(O)O, OC(O), R^7–замещенный или незамещенный алкилен (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), R^7–замещенный или незамещенный гетероалкилен (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), R^7–замещенный или незамещенный циклоалкилен (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), R^7–замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), R^7–замещенный или незамещенный арилен (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенилен) или R^7–замещенный или незамещенный гетероарилен (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0293] R^7 независимо представляет собой оксо, галоген, CCl_3, CBr_3, CF_3, CI_3, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2F, CH_2I, $CHCl_2$, $CHBr_2$, CHF_2, CHI_2, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, SO_3H, SO_4H, SO_2NH_2, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $NHSO_2H$, NHC(O)H, NHC(O)OH, NHOH, $OCCl_3$, $OCBr_3$, OCF_3, OCI_3, OCH_2Cl, OCH_2Br, OCH_2F, OCH_2I, $OCHCl_2$, $OCHBr_2$, $OCHF_2$, $OCHI_2$, незамещенный алкил (например, C_1–C_8 алкил,

C_1–C_6 алкил или C_1–C_4 алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный гетероалкил, 2–6 членный гетероалкил или 2–4 членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8 циклоалкил, C_3–C_6 циклоалкил или C_5–C_6 циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный гетероциклоалкил, 3–6 членный гетероциклоалкил или 5– 6 членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C_6–C_{10} арил, C_{10} арил или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный гетероарил, 5–9 членный гетероарил или 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой –OH, замещенный или незамещенный метил, замещенный или незамещенный этил, замещенный или незамещенный пропил, замещенный или незамещенный бутил, замещенный или незамещенный C_5 алкил, замещенный или незамещенный C_6 алкил, –SO_2CH_3, замещенный или незамещенный 2 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 3 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 4 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный 5 членный гетероалкил или замещенный или незамещенный 6 членный гетероалкил.

[0294] В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой –OH, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный пропил, незамещенный бутил, незамещенный C_5 алкил, незамещенный C_6 алкил, –SO_2CH_3, незамещенный 2 членный гетероалкил, незамещенный 3 членный гетероалкил, незамещенный 4 членный гетероалкил, незамещенный 5 членный гетероалкил или незамещенный 6 членный гетероалкил.

[0295] В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой оксо. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CBr_3. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CI_3. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CH_2Cl. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CH_2Br. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CH_2F. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CH_2I. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой $CHCl_2$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой $CHBr_2$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CHF_2. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CHI_2. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах

осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой SO_3H. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой SO_4H. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой SO_2NH_2. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой —$NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой —ONH_2. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой —$NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой —$NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой $NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой NHC(O)H. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой $OCCl_3$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой $OCBr_3$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой OCF_3. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой OCI_3. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой OCH_2Cl. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой OCH_2Br. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой OCH_2F. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой OCH_2I. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой $OCHCl_2$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой $OCHBr_2$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой $OCHF_2$. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой $OCHI_2$.

[0296] В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой –OH. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_5 алкил. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_6 алкил. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой – SO_2CH_3. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный 2 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный 3 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный 4 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный 5 членный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^7

независимо представляет собой незамещенный 6 членный гетероалкил.

[0297] В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, $C(O)R^{4A}$, $C(O)OR^{4A}$, $C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой CX^4_3. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой $-CHX^4_2$. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой $-CH_2X^4$. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой $C(O)R^{4A}$. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой $C(O)OR^{4A}$. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой $C(O)NR^{4A}R^{4B}$. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой $-CH_3$. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой $-CH_2CH_3$. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой C(O)H. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой C(O)OH. В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой $C(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения X^4 независимо представляет собой –F. В вариантах осуществления изобретения X^4 независимо представляет собой –Cl. В вариантах осуществления изобретения X^4 независимо представляет собой –Br. В вариантах осуществления изобретения X^4 независимо представляет собой –I.

[0298] В вариантах осуществления изобретения R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или

C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0299] В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой алкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный или незамещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2).

[300] В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный).

[0301] В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный

(например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6).

[0302] В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный).

[0303] В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) арил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный арил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный или незамещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил).

[0304] В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный (например,

замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой замещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^4 представляет собой незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

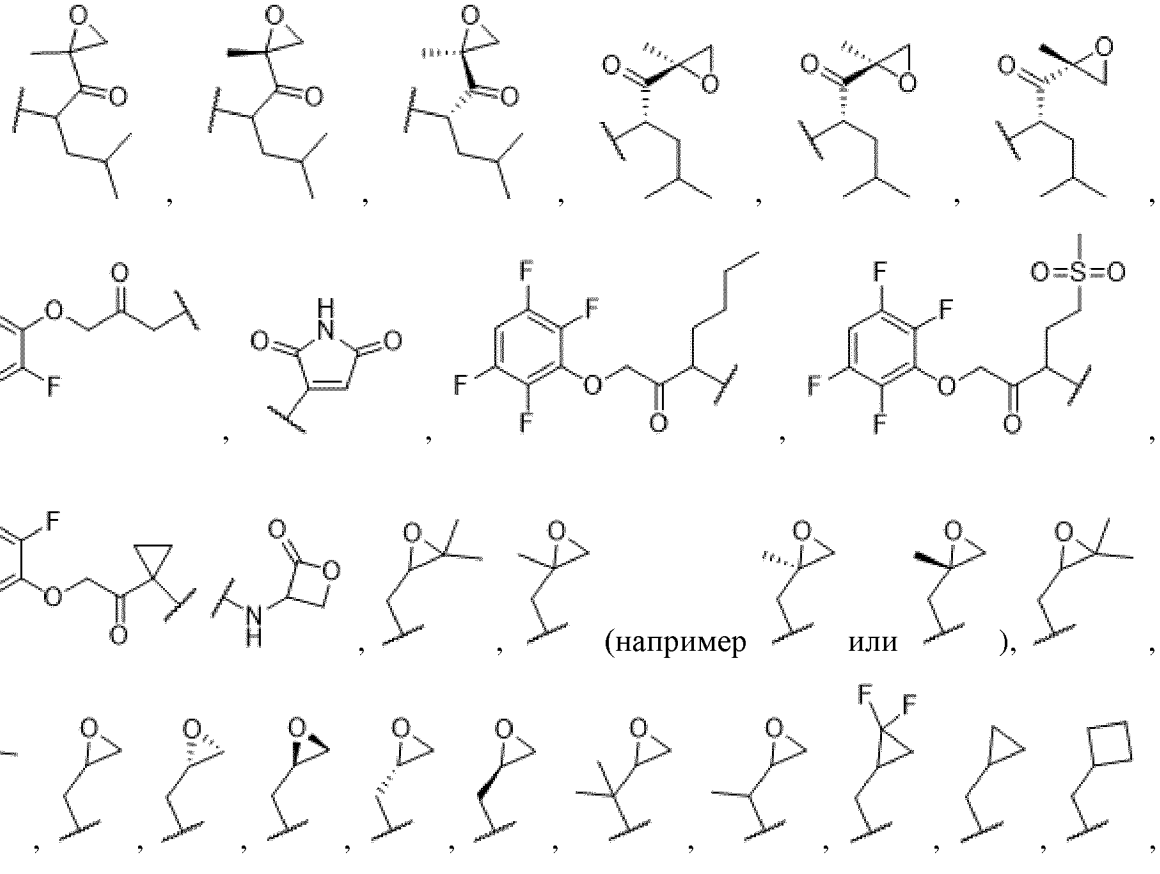
[0305] В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой –COOH. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой CH_3. В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой $–CH_2CH_3$.

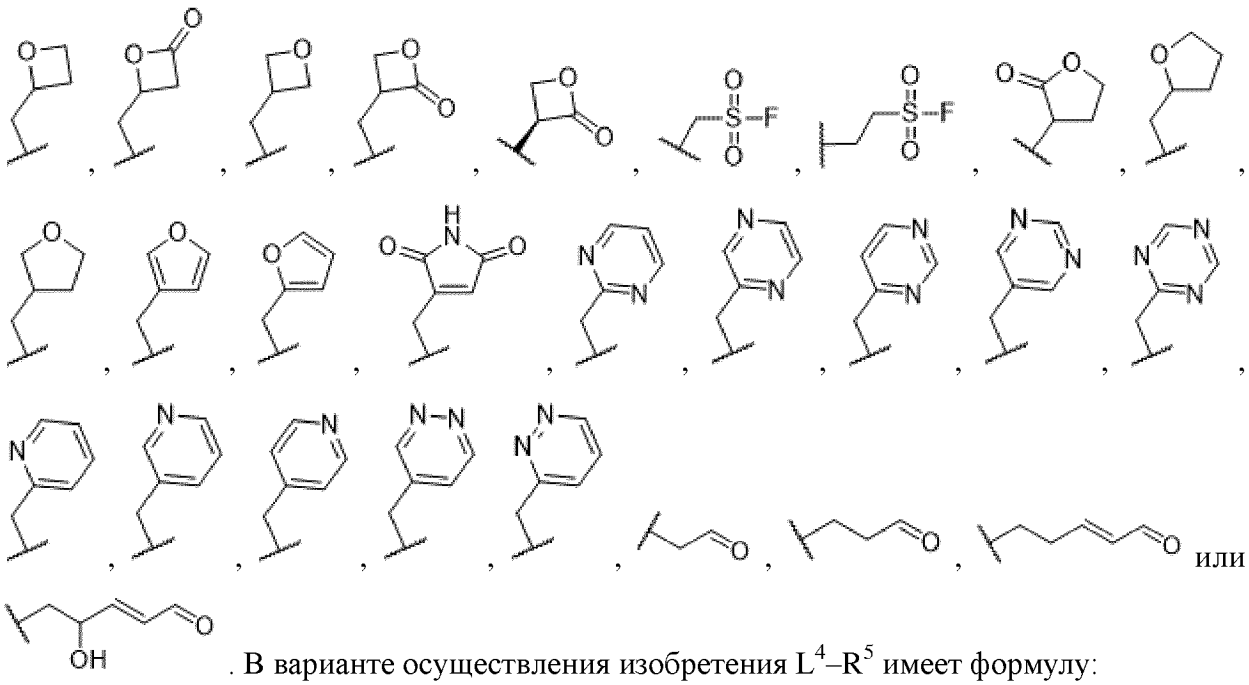
[0306] В вариантах осуществления изобретения каждый R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, незамещенный алкил

(например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

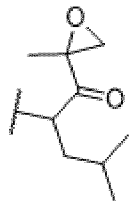
[0307] В вариантах осуществления изобретения заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с независимым образованием незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0308] В вариантах осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:

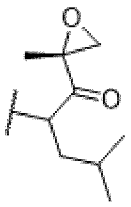




. В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:



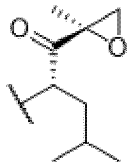
. В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:



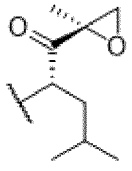
. В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:



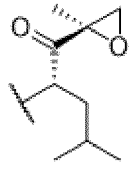
. В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:



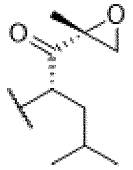
.В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:



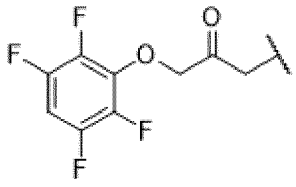
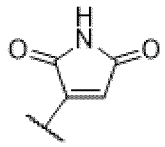
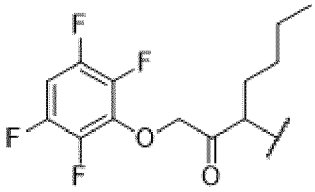
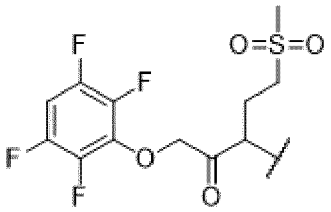
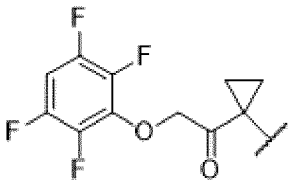
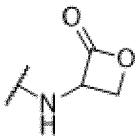
. В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:

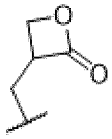
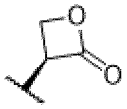


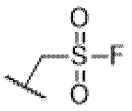
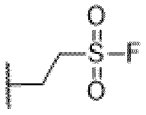
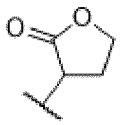
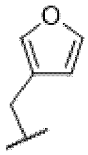
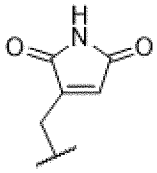
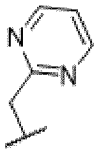
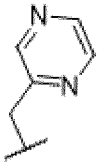
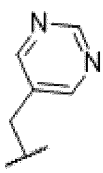
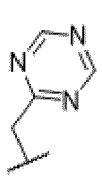
. В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:.

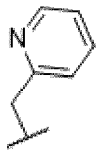
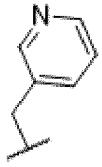
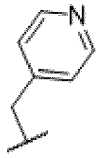
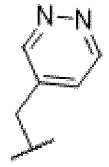
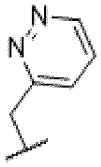
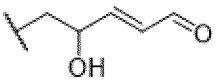
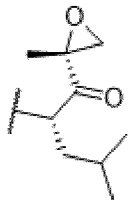


. В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет

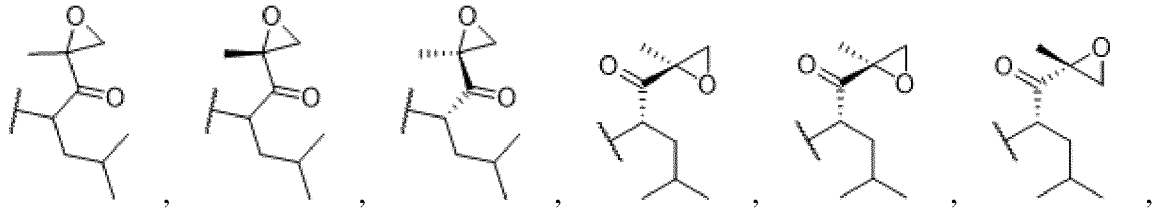
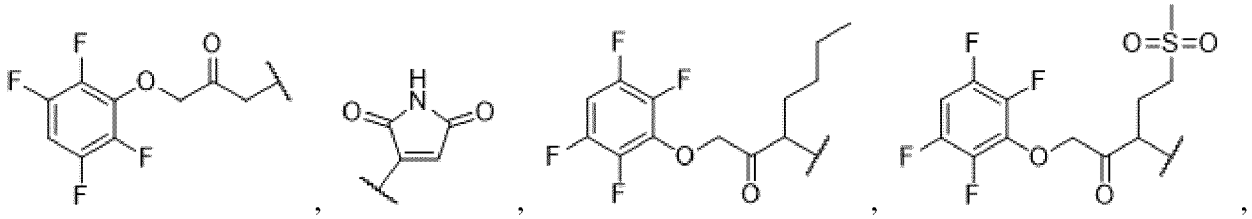
формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  (например,  или ). В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления

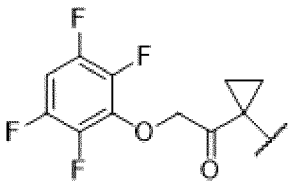
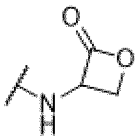
изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В

варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу: .

изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^4–R^5 имеет формулу:  .

[0309] В вариантах осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:


(например

или

),

,

,

,

,

,

,

,

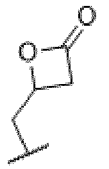
,

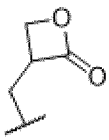
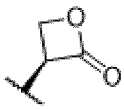
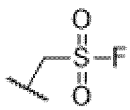
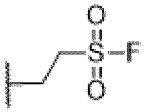
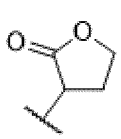
,

,

,

,

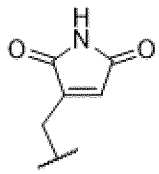
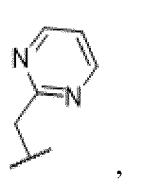
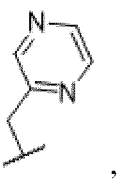
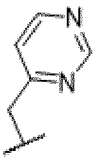
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

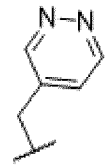
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:

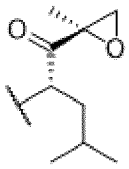
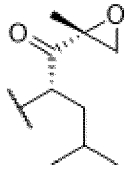
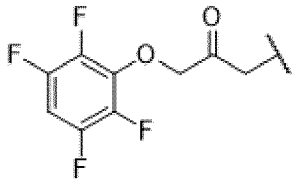
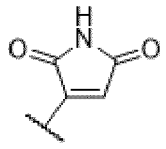
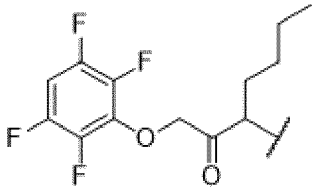
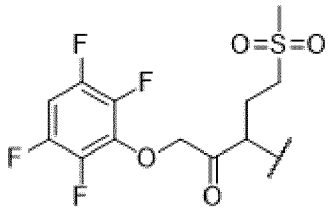
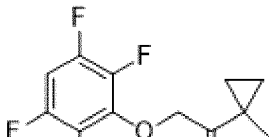
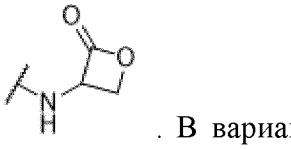
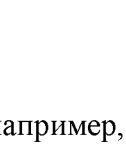
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:

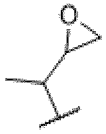
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:

. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:.

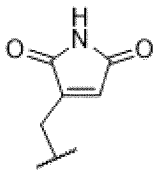
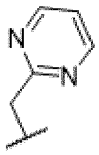
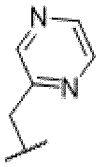
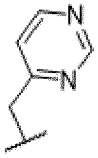
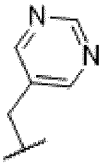
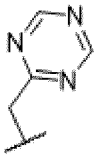
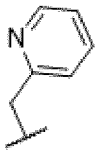
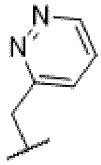
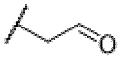
.В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:.

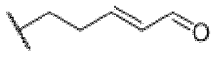
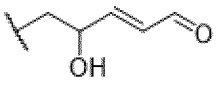
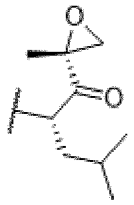
. В варианте

осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:.  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:.  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  (например,  или 

). В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет

формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет


. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
.В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу: 
. В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5

имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  . В варианте осуществления изобретения L^3–L^4–R^5 имеет формулу:  .

[0310] В вариантах осуществления изобретения R^5 независимо представляет собой водород, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный) или E.

[0311] В вариантах осуществления изобретения R^5 независимо представляет собой водород, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный

гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0312] В вариантах осуществления изобретения R^5 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный C_1–C_6 алкил, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 2–6 членный гетероалкил, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный C_3–C_6 циклоалкил, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фенил или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 5–6 членный гетероарил.

[0313] В вариантах осуществления изобретения R^5 независимо представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный 5–6 членный гетероарил.

[0314] В вариантах осуществления изобретения R^5 независимо представляет собой 3–6 членный гетероциклоалкил или 5–6 членный гетероарил; необязательно замещенный одной или более независимыми группами заместителей, группами ограниченных по размерам заместителей или группами низших заместителей.

[0315] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой алкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный или незамещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный алкил

(например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный алкил (например, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2).

[0316] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный гетероалкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный).

[0317] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный циклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6).

[0318] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6

членный, 4–5 членный или 5–6 членный).

[0319] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) арил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный арил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный или незамещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный арил (например, C_6–C_{10} или фенил).

[0320] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный гетероарил. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0321] В вариантах осуществления изобретения R^5 независимо представляет собой R^{13}–замещенный или незамещенный алкил (например, C_1–C_8 алкил, C_1–C_6 алкил или C_1–C_4 алкил), R^{13}–замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный гетероалкил, 2–6 членный гетероалкил или 2–4 членный гетероалкил), R^{13}–замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8 циклоалкил, C_3–C_6 циклоалкил или C_5–C_6 циклоалкил), R^{13}–замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный гетероциклоалкил, 3–6 членный гетероциклоалкил или 5–6 членный гетероциклоалкил), R^{13}–замещенный или незамещенный арил (например, C_6–C_{10} арил, C_{10} арил или фенил) или R^{13}–замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный гетероарил, 5–9 членный гетероарил или 5–6 членный гетероарил).

[0322] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный или незамещенный алкил (например, C_1–C_8 алкил, C_1–C_6 алкил или C_1–C_4 алкил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный алкил (например, C_1–C_8 алкил, C_1–C_6 алкил или C_1–C_4 алкил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный алкил (например, C_1–C_8 алкил, C_1–C_6 алкил или C_1–C_4 алкил).

[0323] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный гетероалкил, 2–6 членный гетероалкил или 2–4 членный гетероалкил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный гетероалкил (например, 2–8 членный гетероалкил, 2–6 членный гетероалкил или 2–4 членный гетероалкил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный гетероалкил, 2–6 членный гетероалкил или 2–4 членный гетероалкил).

[0324] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8 циклоалкил, C_3–C_6 циклоалкил или C_5–C_6 циклоалкил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный циклоалкил (например, C_3–C_8 циклоалкил, C_3–C_6 циклоалкил или C_5–C_6 циклоалкил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8 циклоалкил, C_3–C_6 циклоалкил или C_5–C_6 циклоалкил).

[0325] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный гетероциклоалкил, 3–6 членный гетероциклоалкил или 5–6 членный гетероциклоалкил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный гетероциклоалкил, 3–6 членный гетероциклоалкил или 5–6 членный гетероциклоалкил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный гетероциклоалкил, 3–6 членный гетероциклоалкил или 5–6 членный гетероциклоалкил).

[0326] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный или незамещенный арил (например, C_6–C_{10} арил, C_{10} арил или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный арил (например, C_6–C_{10} арил, C_{10} арил или фенил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный арил (например, C_6–C_{10} арил, C_{10} арил или фенил).

[0327] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный гетероарил, 5–9 членный гетероарил или 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой R^{13}–замещенный гетероарил (например, 5–10 членный гетероарил, 5–9 членный гетероарил или 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный гетероарил, 5–9 членный гетероарил или 5–6 членный гетероарил).

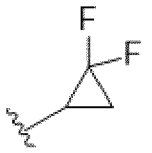
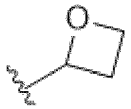
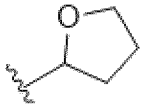
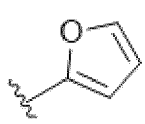
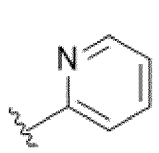
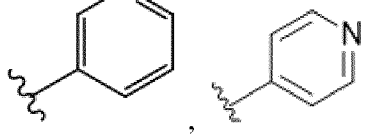
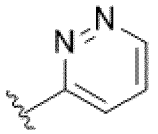
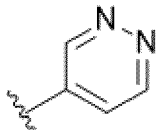
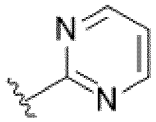
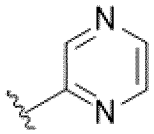
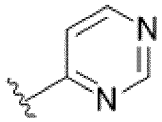
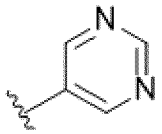
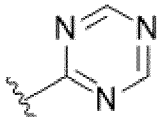
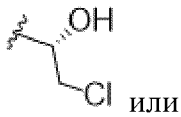
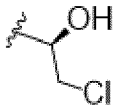
[0328] R^{13} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CCl_3, CBr_3, CF_3, CI_3, $CHCl_2$, $CHBr_2$, CHF_2, CHI_2, $–CH_2Cl$, CH_2Br, CH_2F, CH_2I, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, SO_3H, SO_4H, SO_2NH_2, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $NHSO_2H$, NHC(O)H, NHC(O)OH, NHOH, $OCCl_3$, OCF_3, $OCBr_3$, OCI_3, $OCHCl_2$, $OCHBr_2$, $OCHI_2$, $OCHF_2$, OCH_2Cl, OCH_2Br, OCH_2I, OCH_2F, $–N_3$, $–OR^{14}$, $–S(O)_2R^{14}$, R^{14}–замещенный

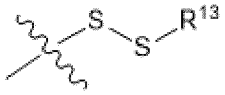
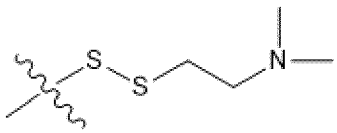
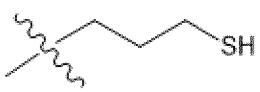
или незамещенный алкил (например, C_1–C_8 алкил, C_1–C_6 алкил или C_1–C_4 алкил), R^{14}–замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный гетероалкил, 2–6 членный гетероалкил или 2–4 членный гетероалкил), R^{14}–замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8 циклоалкил, C_3–C_6 циклоалкил или C_5–C_6 циклоалкил), R^{14}–замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный гетероциклоалкил, 3–6 членный гетероциклоалкил или 5–6 членный гетероциклоалкил), R^{14}–замещенный или незамещенный арил (например, C_6–C_{10} арил, C_{10} арил или фенил) или R^{14}–замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный гетероарил, 5–9 членный гетероарил или 5–6 членный гетероарил). В вариантах осуществления изобретения R^{13} независимо представляет собой оксо, галоген (например, –F), незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный пропил, незамещенный бутил, незамещенный C_5 алкил или незамещенный C_6 алкил. В вариантах осуществления изобретения R^{13} независимо представляет собой оксо. В вариантах осуществления изобретения R^{13} независимо представляет собой галоген (например, –F). В вариантах осуществления изобретения R^{13} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{13} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{13} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{13} независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{13} независимо представляет собой незамещенный C_5 алкил. В вариантах осуществления изобретения R^{13} независимо представляет собой незамещенный C_6 алкил.

[0329] R^{14} независимо представляет собой оксо, галоген, CCl_3, CBr_3, CF_3, CI_3, $CHCl_2$, $CHBr_2$, CHF_2, CHI_2, $–CH_2Cl$, CH_2Br, CH_2F, CH_2I, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, SO_3H, SO_4H, SO_2NH_2, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $NHSO_2H$, NHC(O)H, NHC(O)OH, NHOH, $OCCl_3$, OCF_3, $OCBr_3$, OCI_3, $OCHCl_2$, $OCHBr_2$, $OCHI_2$, $OCHF_2$, OCH_2Cl, OCH_2Br, OCH_2I, OCH_2F, $–N_3$, R^{15}–замещенный или незамещенный алкил (например, C_1–C_8 алкил, C_1–C_6 алкил или C_1–C_4 алкил), R^{15}–замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный гетероалкил, 2–6 членный гетероалкил или 2–4 членный гетероалкил), R^{15}–замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8 циклоалкил, C_3–C_6 циклоалкил или C_5–C_6 циклоалкил), R^{15}–замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный гетероциклоалкил, 3–6 членный гетероциклоалкил или 5–6 членный гетероциклоалкил), R^{15}–замещенный или незамещенный арил (например, C_6–C_{10} арил, C_{10} арил или фенил) или R^{15}–замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный гетероарил, 5–9 членный гетероарил или 5–6 членный гетероарил).

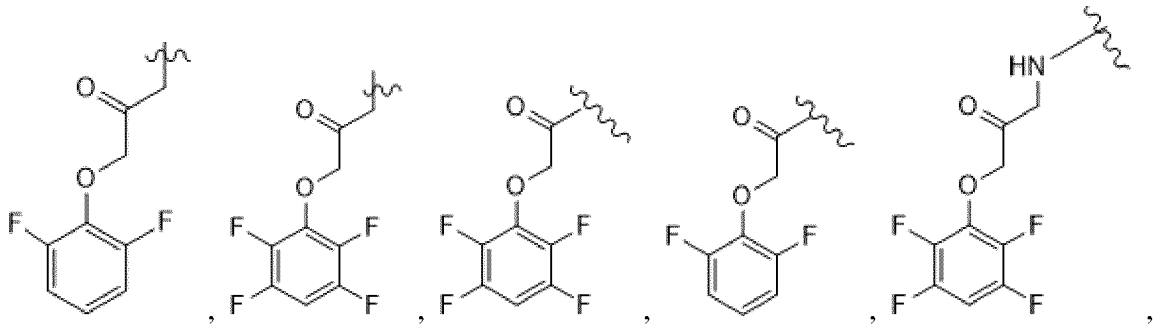
[0330] R^{15} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CCl_3, CBr_3, CF_3, CI_3, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2F, CH_2I, $CHCl_2$, $CHBr_2$, CHF_2, CHI_2, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, SO_3H, SO_4H, SO_2NH_2, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $NHSO_2H$, NHC(O)H, NHC(O)OH, NHOH, $OCCl_3$, $OCBr_3$, OCF_3, OCI_3, OCH_2Cl, OCH_2Br, OCH_2F, OCH_2I, $OCHCl_2$, $OCHBr_2$, $OCHF_2$, $OCHI_2$, незамещенный алкил (например, C_1–C_8

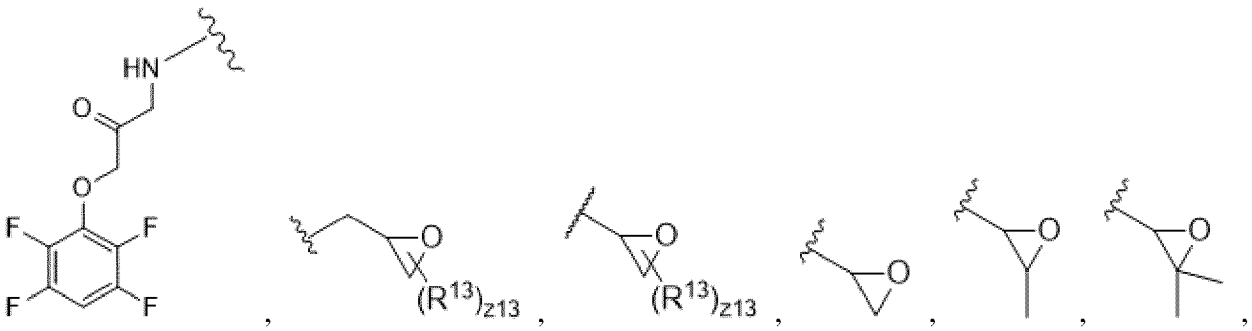
алкил, C_1–C_6 алкил или C_1–C_4 алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2–8 членный гетероалкил, 2–6 членный гетероалкил или 2–4 членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_8 циклоалкил, C_3–C_6 циклоалкил или C_5–C_6 циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–8 членный гетероциклоалкил, 3–6 членный гетероциклоалкил или 5 –6 членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C_6–C_{10} арил, C_{10} арил или фенил) или незамещенный гетероарил (например, 5–10 членный гетероарил, 5–9 членный гетероарил или 5–6 членный гетероарил).

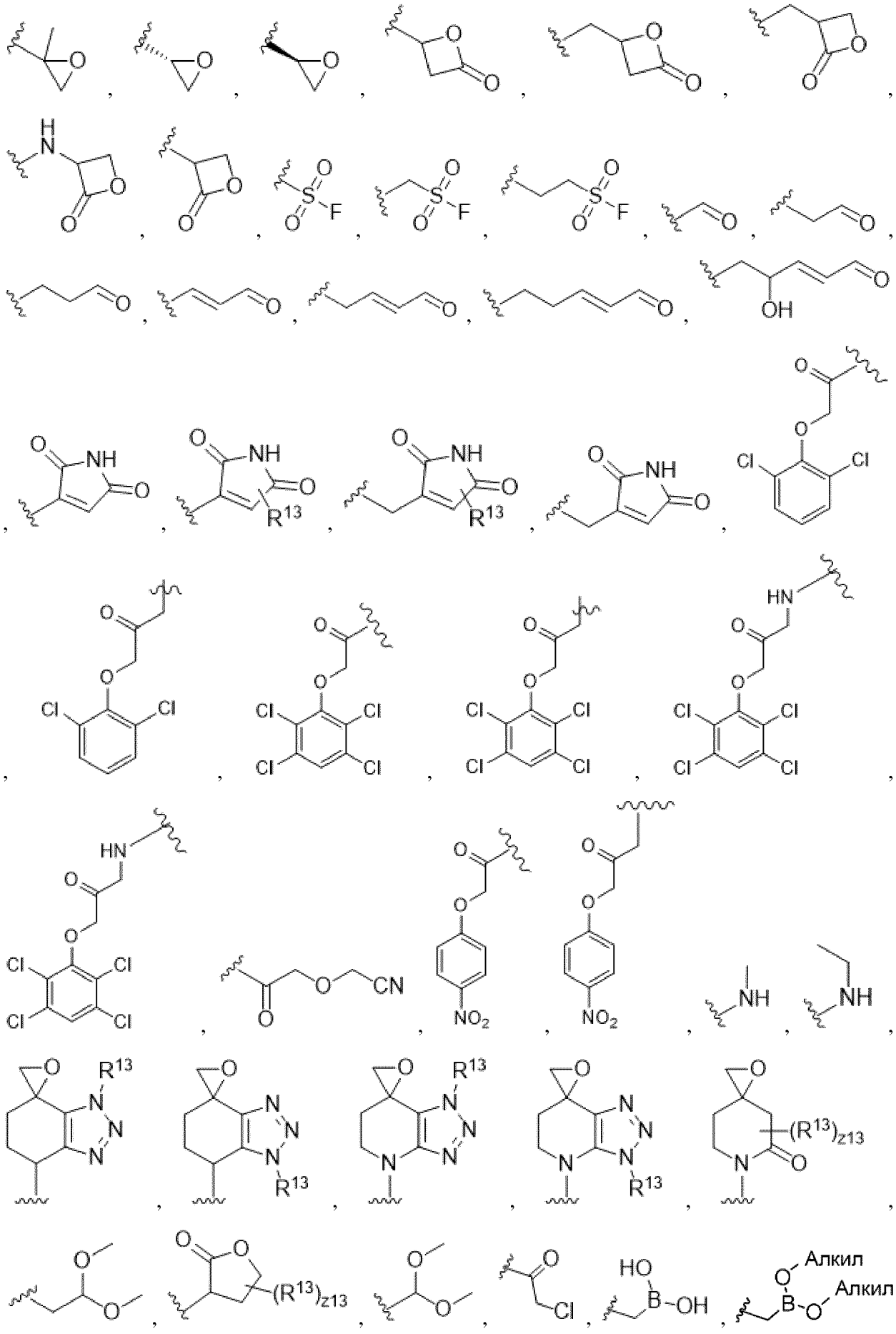
[0331] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или .

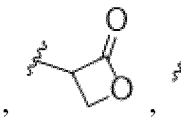
[0332] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  ,  ,  или  .

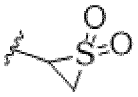
[0333] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой

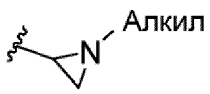


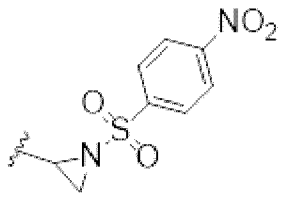






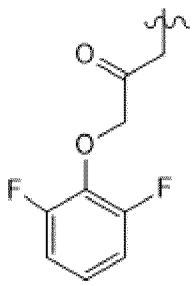
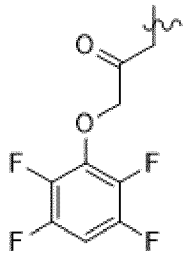
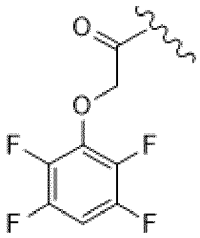
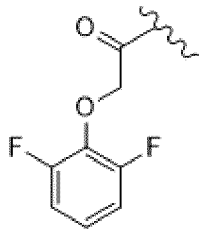
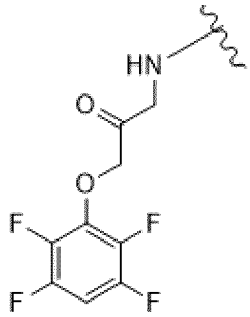
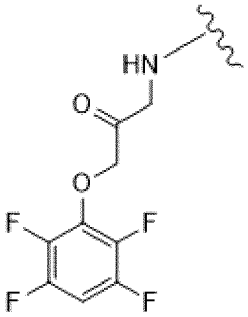
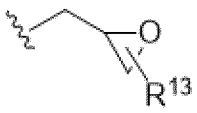


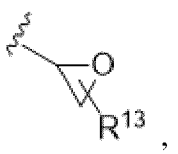


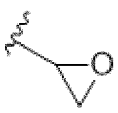
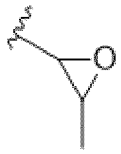
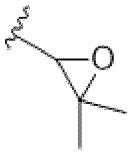
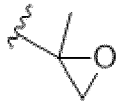
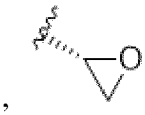
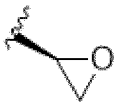
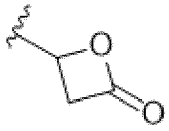
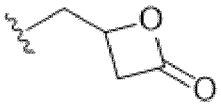
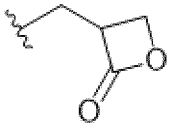
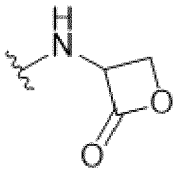
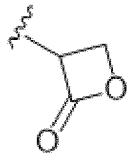
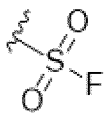
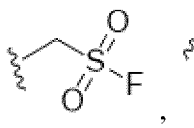
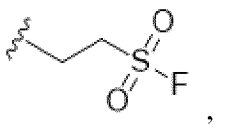
или


, где z13 равно целому числу от 0 до 12. В вариантах осуществления изобретения z13 равно 0. В вариантах осуществления изобретения z13 равно 1. В вариантах осуществления изобретения z13 равно 2.

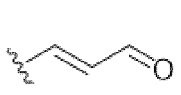
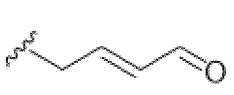
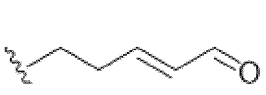
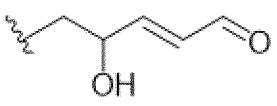
[0334] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой

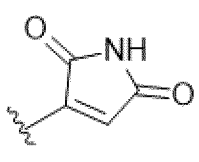
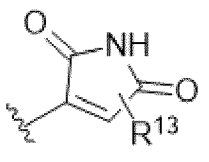
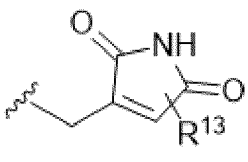
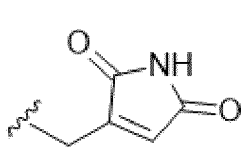
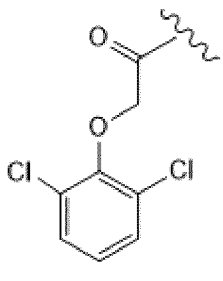








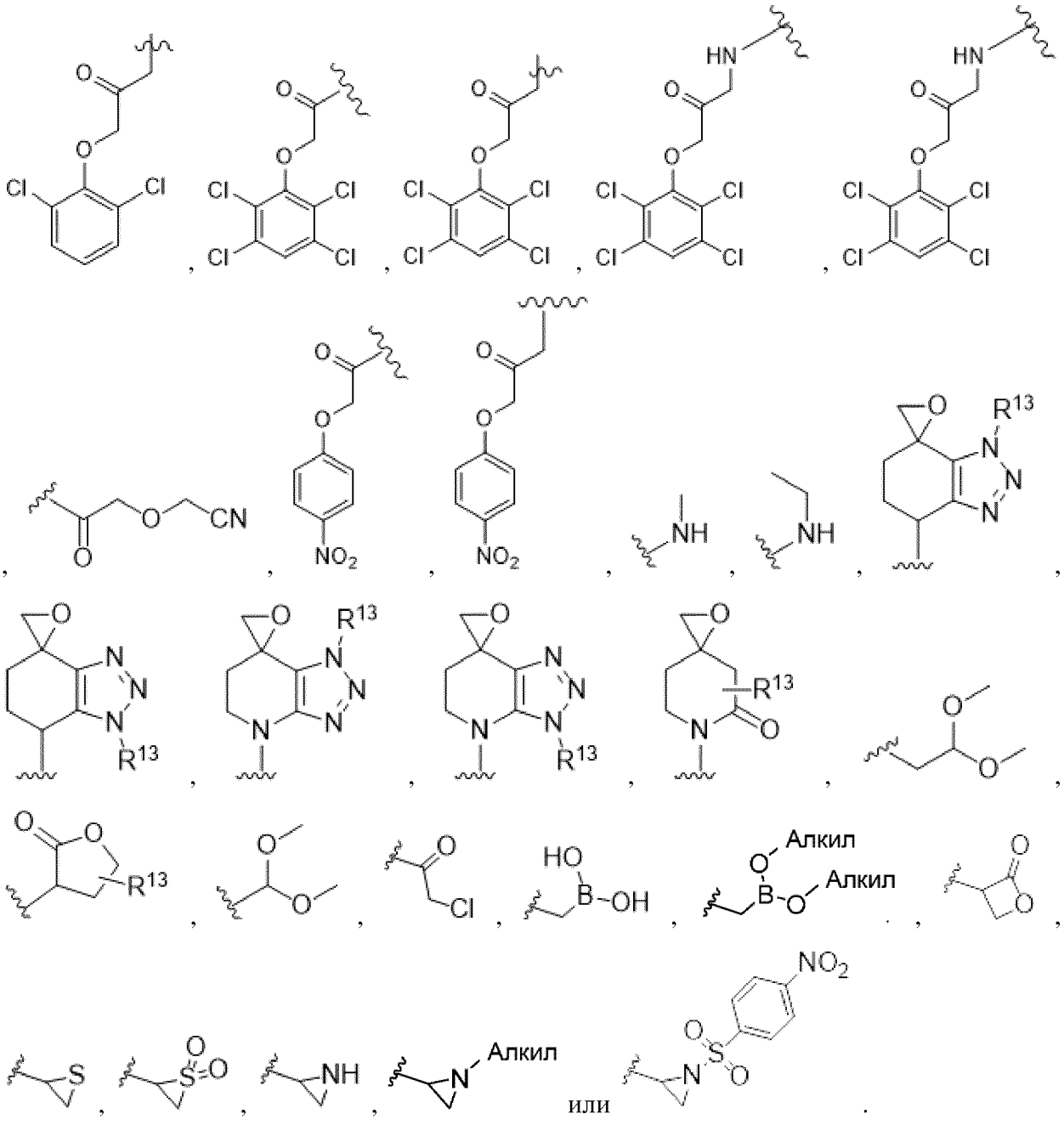


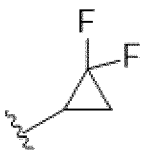
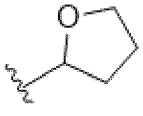















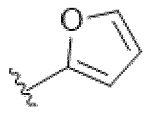
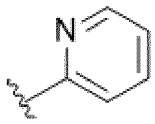
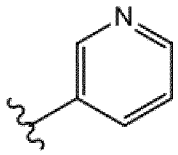
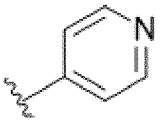
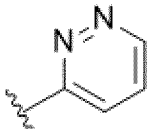
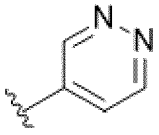
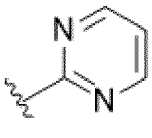
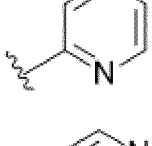
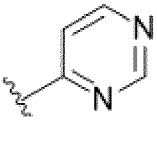
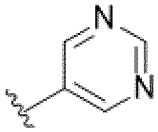
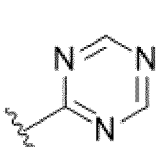
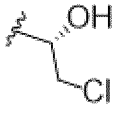
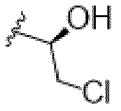


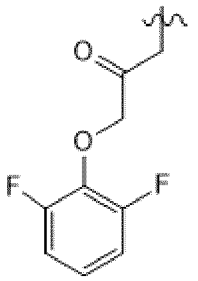








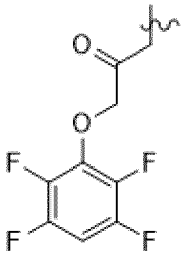
[0335] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения

R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  .

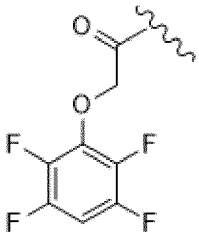
[0336] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой



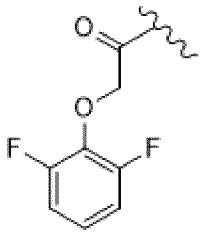
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой



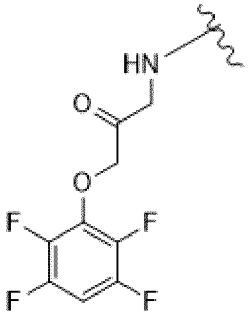
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой



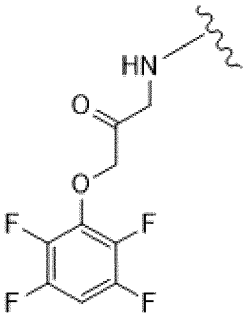
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой



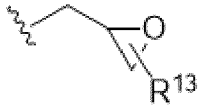
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой



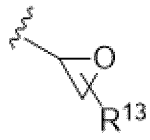
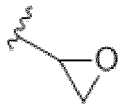
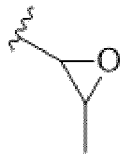
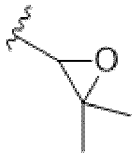
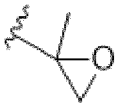
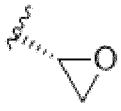
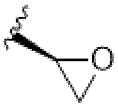
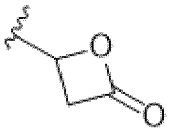
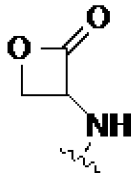
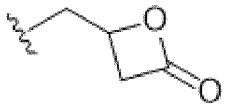
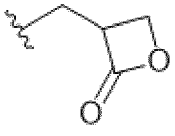
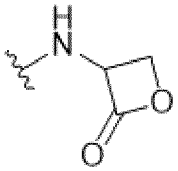
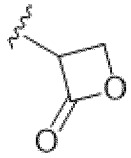
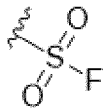
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой

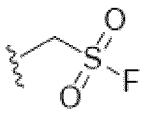
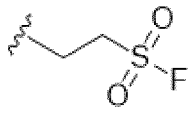
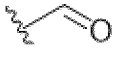
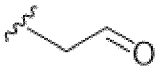
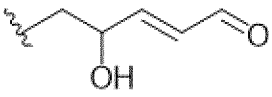
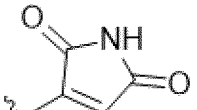
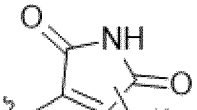
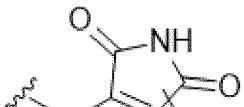
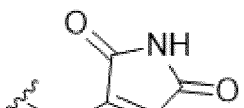
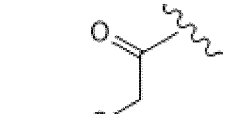
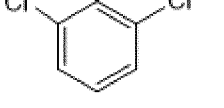


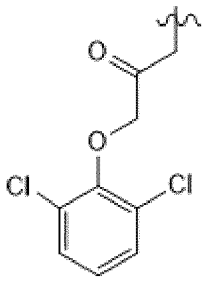
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой

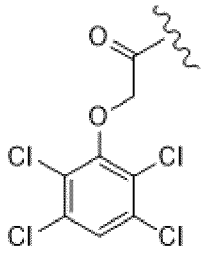


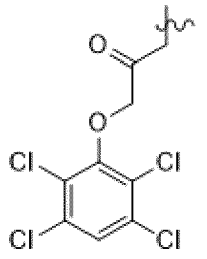
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой

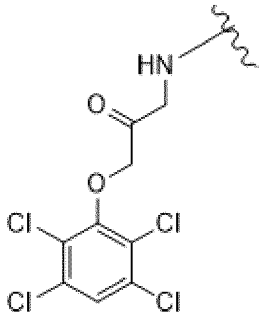

. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой 
. В вариантах

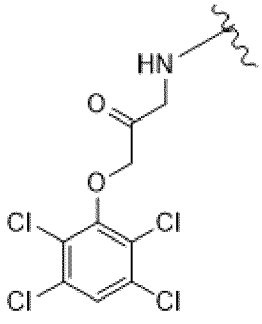
осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5

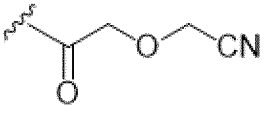
представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5

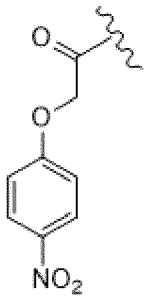
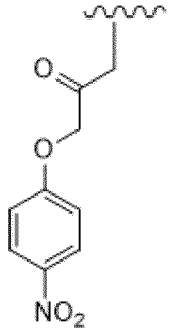
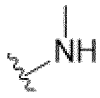
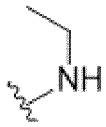
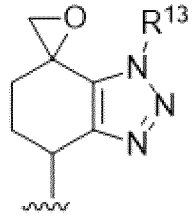
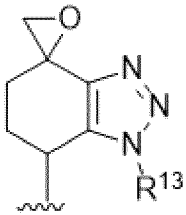
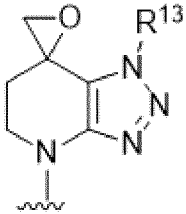
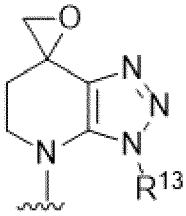
представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5

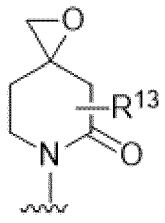
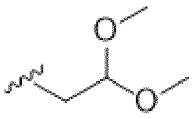
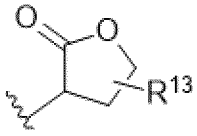
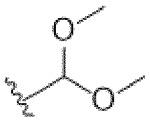
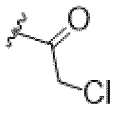
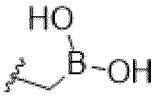
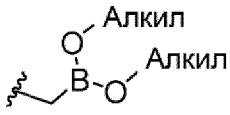
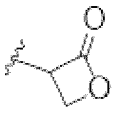
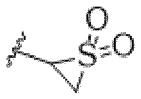
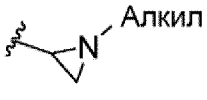
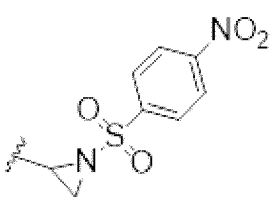
представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5

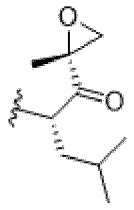
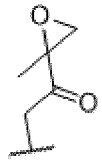
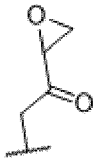
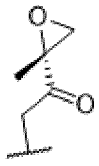
представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5

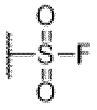
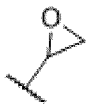
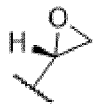
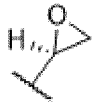
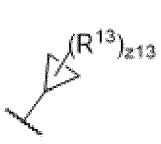
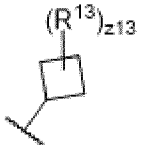
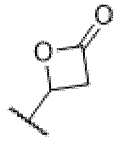
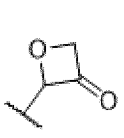
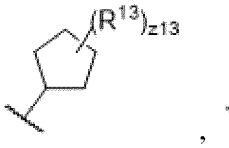
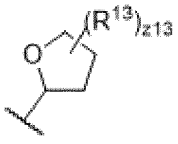
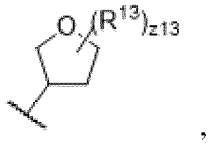
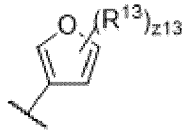
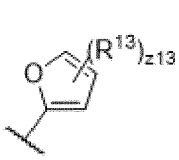
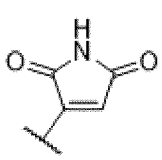
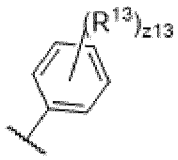
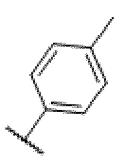
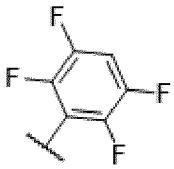
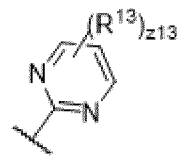
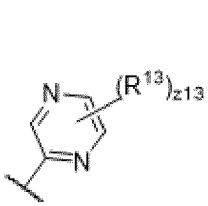
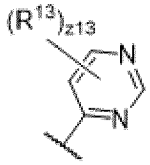
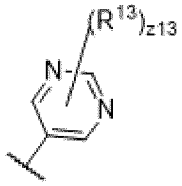
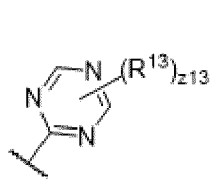
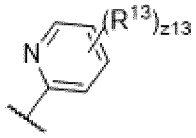
представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5

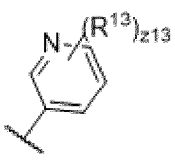
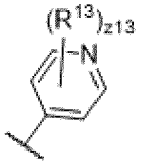
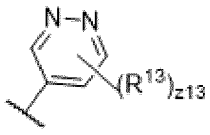
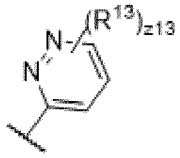
представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5

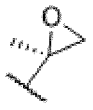
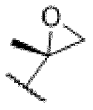
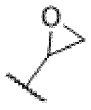
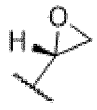
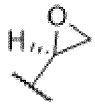
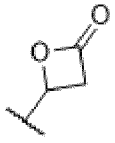
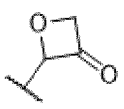
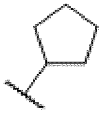
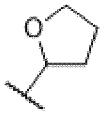
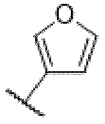
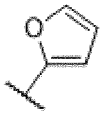
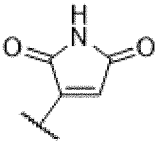
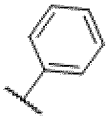
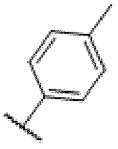
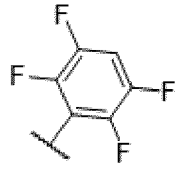
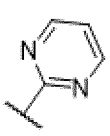
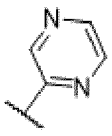
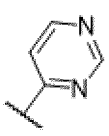
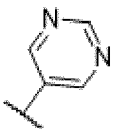
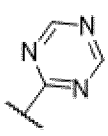
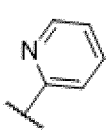
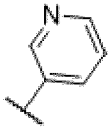
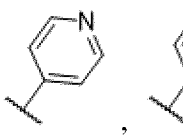
представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах

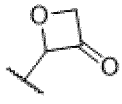
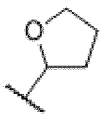
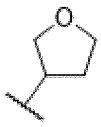
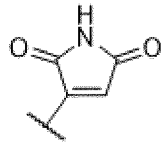
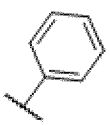
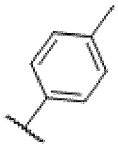
осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  .

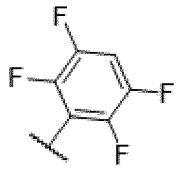
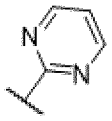
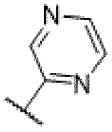
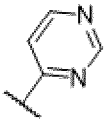
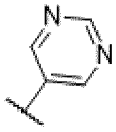
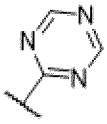
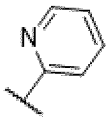
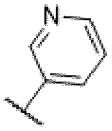
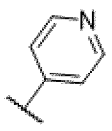
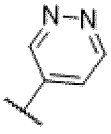
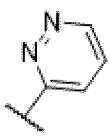
осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  .

[0337] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  ,  ,  ,  (например  или ),  (например,  ,  ,  или ),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .

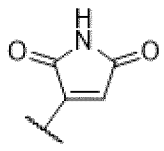
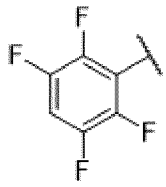
 ,  ,  или  , где R^{13} и z13 соответствуют описаниям в данном документе, включая варианты осуществления изобретения.

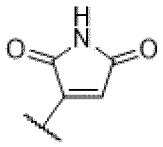
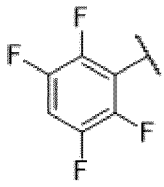
[0338] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  ,  ,  ,  (например  или ),  (например,  ,  ,  или ),  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , или . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой (например или). В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой (например, , , или). В вариантах осуществления изобретения

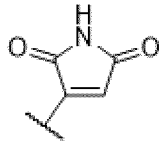
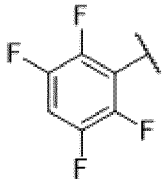
R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В

вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой  .

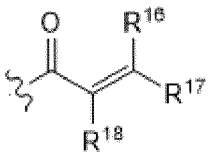
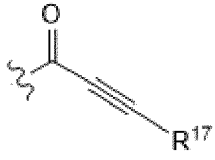
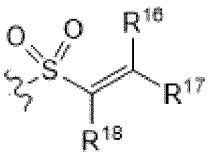
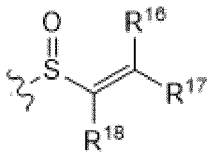
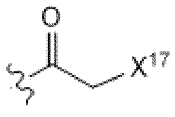
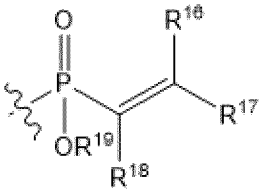
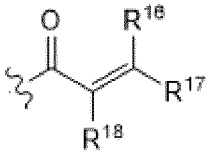
[0339] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный или незамещенный озиранил, замещенный или незамещенный оксетанил, замещенный или незамещенный фуранил, замещенный или незамещенный пиразинил, замещенный или незамещенный пиримидинил, замещенный или незамещенный триазинил, замещенный или незамещенный пиридазинил, замещенный или незамещенный пиридинил,

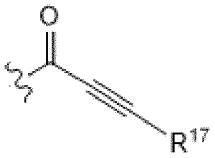
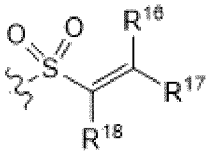
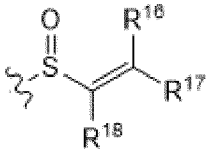
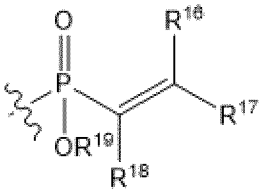
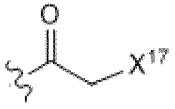
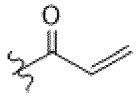
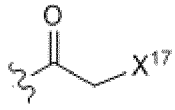
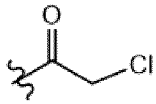
замещенный или незамещенный фенил, –SO_2F, –COH,  или  .

[0340] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой замещенный озиранил, замещенный оксетанил, замещенный фуранил, замещенный пиразинил, замещенный пиримидинил, замещенный триазинил, замещенный пиридазинил, замещенный пиридинил, замещенный фенил, –SO_2F, –COH,  или  .

[0341] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой незамещенный озиранил, незамещенный оксетанил, незамещенный фуранил, незамещенный пиразинил, незамещенный пиримидинил, незамещенный триазинил, незамещенный пиридазинил, незамещенный пиридинил, незамещенный фенил, –SO_2F, –COH,  или  .

[0342] В вариантах осуществления изобретения R^5 представляет собой E. В вариантах осуществления изобретения E представляет собой ковалентно–связывающий гистидин фрагмент.

[0343] В вариантах осуществления изобретения E представляет собой  ,  ,  ,  ,  или  . В вариантах осуществления изобретения E представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения E представляет собой


. В вариантах осуществления изобретения E представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения E представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения E представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения E представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения E представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения E представляет собой 
. В вариантах осуществления изобретения E представляет собой 
.

[0344] R^{16} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{16}_3, $-CHX^{16}_2$, $-CH_2X^{16}$, CN, SO_2Cl, $SO_{n16}R^{16D}$, $SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}$, —$NHNR^{16A}R^{16B}$, —$ONR^{16A}R^{16B}$, —$NHC{=}(O)NHNR^{16A}R^{16B}$, —$NHC(O)NR^{16A}R^{16B}$, $N(O)_{m16}$, $NR^{16A}R^{16B}$, $C(O)R^{16C}$, $C(O)OR^{16C}$, $C(O)NR^{16A}R^{16B}$, OR^{16D}, $-NR^{16A}SO_2R^{16D}$, $-NR^{16A}C(O)R^{16C}$, $-NR^{16A}C(O)OR^{16C}$, $NR^{16A}OR^{16C}$, OCX^{16}_3, $OCHX^{16}_2$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный

гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0345] R^{17} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{17}_3, $-CHX^{17}_2$, $-CH_2X^{17}$, CN, SO_2Cl, $SO_{n17}R^{17D}$, $SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}$, —$NHNR^{17A}R^{17B}$, —$ONR^{17A}R^{17B}$, —$NHC{=}(O)NHNR^{17A}R^{17B}$, —$NHC(O)NR^{17A}R^{17B}$, $N(O)_{m17}$, $NR^{17A}R^{17B}$, $C(O)R^{17C}$, $C(O)OR^{17C}$, $C(O)NR^{17A}R^{17B}$, OR^{17D}, $-NR^{17A}SO_2R^{17D}$, $-NR^{17A}C(O)R^{17C}$, $-NR^{17A}C(O)OR^{17C}$, $NR^{17A}OR^{17C}$, OCX^{17}_3, $OCHX^{17}_2$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0346] R^{18} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{18}_3, $-CHX^{18}_2$, $-CH_2X^{18}$, CN, SO_2Cl, $SO_{n18}R^{18D}$, $SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}$, —$NHNR^{18A}R^{18B}$, —$ONR^{18A}R^{18B}$, —$NHC{=}(O)NHNR^{18A}R^{18B}$, —$NHC(O)NR^{18A}R^{18B}$, $N(O)_{m18}$, $NR^{18A}R^{18B}$, $C(O)R^{18C}$, $C(O)OR^{18C}$, $C(O)NR^{18A}R^{18B}$, OR^{18D}, $-NR^{18A}SO_2R^{18D}$, $-NR^{18A}C(O)R^{18C}$, $-NR^{18A}C(O)OR^{18C}$, $NR^{18A}OR^{18C}$, OCX^{18}_3, $OCHX^{18}_2$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя,

группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0347] R^{19} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{19}_3, $-CHX^{19}_2$, $-CH_2X^{19}$, CN, SO_2Cl, $SO_{n19}R^{19D}$, $SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}$, —$NHNR^{19A}R^{19B}$, —$ONR^{19A}R^{19B}$, —$NHC{=}(O)NHNR^{19A}R^{19B}$, —$NHC(O)NR^{19A}R^{19B}$, $N(O)_{m19}$, $NR^{19A}R^{19B}$, $C(O)R^{19C}$, $C(O)OR^{19C}$, $C(O)NR^{19A}R^{19B}$, OR^{19D}, $-NR^{19A}SO_2R^{19D}$, $-NR^{19A}C(O)R^{19C}$, $-NR^{19A}C(O)OR^{19C}$, $NR^{19A}OR^{19C}$, OCX^{19}_3, $OCHX^{19}_2$, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный). R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}, R^{18D}, R^{19A}, R^{19B}, R^{19C} и R^{19D} независимо представляют собой водород, галоген, CX_3, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_2Cl$, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(O)H$, $-NHC(O)OH$, NHOH, OCX_3, $OCHX_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный алкил (например, C_1–C_{20}, C_1–C_{12}, C_1–C_8, C_1–C_6, C_1–C_4 или C_1–C_2), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой

ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероалкил (например, 2–20 членный, 2–12 членный, 2–8 членный, 2–6 членный, 4–6 членный, 2–3 членный или 4–5 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный циклоалкил (например, C_3–C_{10}, C_3–C_8, C_3–C_6, C_4–C_6 или C_5–C_6), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный), замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный арил (например, C_6–C_{12}, C_6–C_{10} или фенил) или замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный гетероарил (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0348] Заместители R^{16A} и R^{16B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный); заместители R^{17A} и R^{17B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный); заместители R^{18A} и R^{18B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный); заместители R^{19A} и R^{19B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или

группой низшего заместителя) или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3–10 членный, 3–8 членный, 3–6 членный, 4–6 членный, 4–5 членный или 5–6 членный) или замещенного (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенного гетероарила (например, 5–12 членный, 5–10 членный, 5–9 членный или 5–6 членный).

[0349] Каждый X, X^{16}, X^{17}, X^{18} и X^{19} независимо представляет собой –F, Cl, Br или –I. Символы n16, n17, n18, n19, v16, v17, v18 и v19 независимо равны целому числу от 0 до 4. Символы m16, m17, m18 и m19 независимо равны целому числу от 1 до 2. В вариантах осуществления изобретения R^{18} представляет собой –CN. В вариантах осуществления изобретения R^{16} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{16} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{17} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{19} представляет собой водород.

[0350] X независимо может представлять собой –F. X независимо может представлять собой –Cl. X независимо может представлять собой –Br. X независимо может представлять собой –I. X^{16} независимо может представлять собой –F. X^{16} независимо может представлять собой –Cl. X^{16} независимо может представлять собой –Br. X^{16} независимо может представлять собой –I. X^{17} независимо может представлять собой –F. X^{17} независимо может представлять собой –Cl. X^{17} независимо может представлять собой –Br. X^{17} независимо может представлять собой –I. X^{18} независимо может представлять собой –F. X^{18} независимо может представлять собой –Cl. X^{18} независимо может представлять собой –Br. X^{18} независимо может представлять собой –I. X^{19} независимо может представлять собой –F. X^{19} независимо может представлять собой –Cl. X^{19} независимо может представлять собой –Br. X^{19} независимо может представлять собой –I.

[0351] n16 независимо может быть равно 0. n16 независимо может быть равно 1. n16 независимо может быть равно 2. n16 независимо может быть равно 3. n16 независимо может быть равно 4. n17 независимо может быть равно 0. n17 независимо может быть равно 1. n17 независимо может быть равно 2. n17 независимо может быть равно 3. n17 независимо может быть равно 4. n18 независимо может быть равно 0. n18 независимо может быть равно 1. n18 независимо может быть равно 2. n18 независимо может быть равно 3. n18 независимо может быть равно 4. n19 независимо может быть равно 0. n19 независимо может быть равно 1. n19 независимо может быть равно 2. n19 независимо может быть равно 3. n19 независимо может быть равно 4.

[0352] v16 независимо может быть равно 0. v16 независимо может быть равно 1. v16 независимо может быть равно 2. v16 независимо может быть равно 3. v16 независимо может быть равно 4. v17 независимо может быть равно 0. v17 независимо может быть

равно 1. v17 независимо может быть равно 2. v17 независимо может быть равно 3. v17 независимо может быть равно 4. v18 независимо может быть равно 0. v18 независимо может быть равно 1. v18 независимо может быть равно 2. v18 независимо может быть равно 3. v18 независимо может быть равно 4. v19 независимо может быть равно 0. v19 независимо может быть равно 1. v19 независимо может быть равно 2. v19 независимо может быть равно 3. v19 независимо может быть равно 4.

[0353] m16 независимо может быть равно 1. m16 независимо может быть равно 2. m17 независимо может быть равно 1. m17 независимо может быть равно 2. m18 независимо может быть равно 1. m18 независимо может быть равно 2. m19 независимо может быть равно 1. m19 независимо может быть равно 2.

[0354] В вариантах осуществления изобретения R^{16} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{16} представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^{16} представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} представляет собой CH_2Ph. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой F. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой Cl. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой Br. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой I. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения R^{16} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} представляет собой незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения R^{16} представляет собой незамещенный пиридил. В

вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой CX^{16}_3. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $–CHX^{16}_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $–CH_2X^{16}$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $–SO_3H$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $–SO_4H$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $–SO_2NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $—NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $—ONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $—NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $—NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $–NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой –NHC(O)H. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой –NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой OCX^{16}_3. В вариантах осуществления изобретения R^{16} независимо представляет собой $OCHX^{16}_2$.

[0355] В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{16A} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0356] В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой CX_3. В вариантах

осуществления изобретения R^{16B} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{16B} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0357] В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{16C} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0358] В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{16D} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0359] В вариантах осуществления изобретения R^{17} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{17} представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^{17} представляет собой незамещенный трет–бутил. В

вариантах осуществления изобретения R^{17} представляет собой CH_2Ph. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой F. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой Cl. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой Br. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой I. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения R^{17} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} представляет собой незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой CX^{17}_3. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $–CHX^{17}_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $–CH_2X^{17}$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $–SO_3H$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $–SO_4H$. В

вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $–SO_2NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $—NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $—ONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $—NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $—NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $–NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой –NHC(O)H. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой –NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $OCX^{17}{}_3$. В вариантах осуществления изобретения R^{17} независимо представляет собой $OCHX^{17}{}_2$.

[0360] В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{17A} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0361] В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{17B} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0362] В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой CX_3. В вариантах

осуществления изобретения R^{17C} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{17C} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0363] В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{17D} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0364] В вариантах осуществления изобретения R^{18} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{18} представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^{18} представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} представляет собой CH_2Ph. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения R^{18}

независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой F. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой Cl. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой Br. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой I. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения R^{18} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} представляет собой незамещенный фенил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой CX^{18}_3. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $–CHX^{18}_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $–CH_2X^{18}$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $–SO_3H$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $–SO_4H$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $–SO_2NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $—NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $—ONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $—NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $—NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $–NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой –NHC(O)H. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой –NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой OCX^{18}_3. В вариантах осуществления изобретения R^{18} независимо представляет собой $OCHX^{18}_2$.

[0365] В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой водород.

В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{18A} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0366] В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{18B} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0367] В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{18C} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0368] В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой CX_3. В вариантах

осуществления изобретения R^{18D} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{18D} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0369] В вариантах осуществления изобретения R^{19} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{19} представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^{19} представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} представляет собой CH_2Ph. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный н–пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный н–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный трет–бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный пентил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный гексил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный гептил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный октил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой F. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой Cl. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой Br. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой I. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой CF_3. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой CCl_3. В вариантах осуществления изобретения R^{19} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} представляет собой незамещенный фенил. В

вариантах осуществления изобретения R^{19} представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой галоген. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой CX^{19}_3. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $–CHX^{19}_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $–CH_2X^{19}$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой OH. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой NH_2. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой NO_2. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой SH. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $–SO_3H$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $–SO_4H$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $–SO_2NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $—NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $—ONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $—NHC(O)NHNH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $—NHC(O)NH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $–NHSO_2H$. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой –NHC(O)H. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой –NHC(O)OH. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой NHOH. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой OCX^{19}_3. В вариантах осуществления изобретения R^{19} независимо представляет собой $OCHX^{19}_2$.

[0370] В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{19A} представляет собой незамещенный трет–бутил.

[0371] В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой водород. В

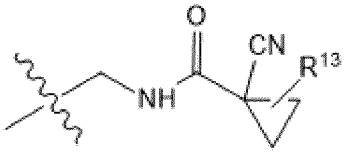
вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{19B} представляет собой незамещенный трет–бутил.

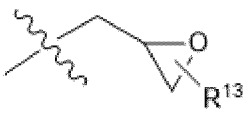
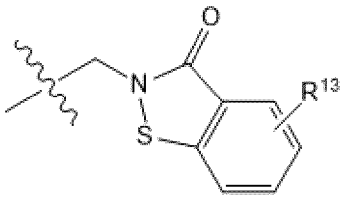
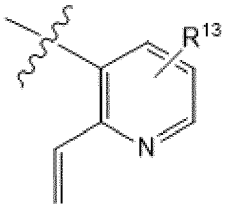
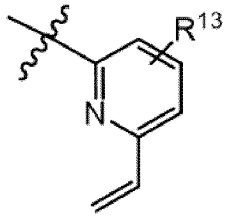
[0372] В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{19C} представляет собой незамещенный трет–бутил.

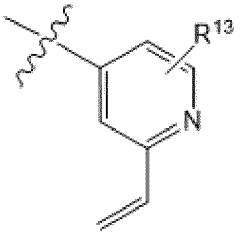
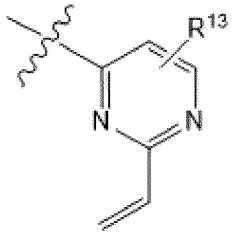
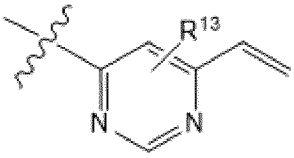
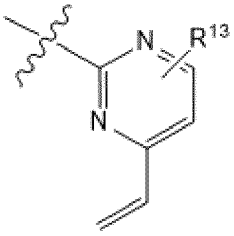
[0373] В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой водород. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой CX_3. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой CN. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой COOH. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой $CONH_2$. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой CHX_2. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой CH_2X. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой незамещенный метил. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой незамещенный этил. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой незамещенный пропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой незамещенный бутил. В вариантах осуществления изобретения R^{19D} представляет собой незамещенный трет–бутил.

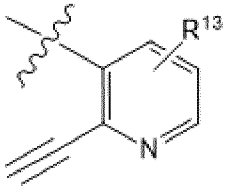
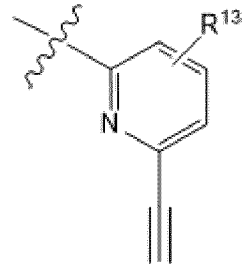
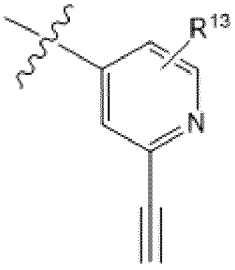
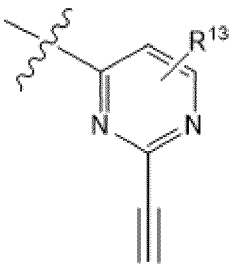
[0374] В вариантах осуществления изобретения E включает замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру

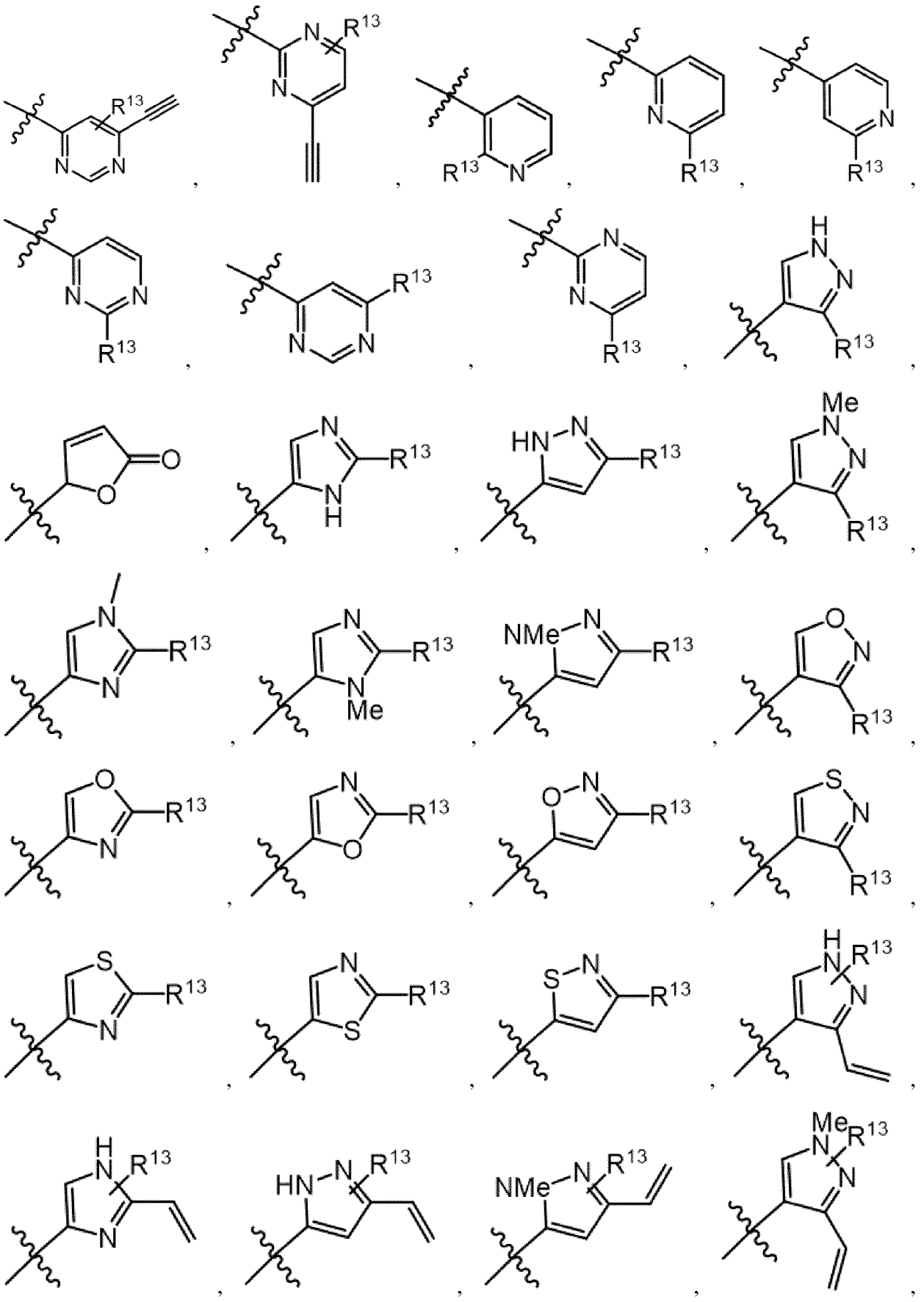
заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент винилсульфона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент сульфонамида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент фтор(C_1–C_4)алкилкетона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент хлор(C_1–C_4)алкилкетона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент акриламида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент дисульфида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент тиола, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент фосфоната, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент альдегида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент енона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент диазометилкетона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент диазометиламида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент цианоциклопропилкарбоксамида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент эпоксида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент эпоксикетона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент

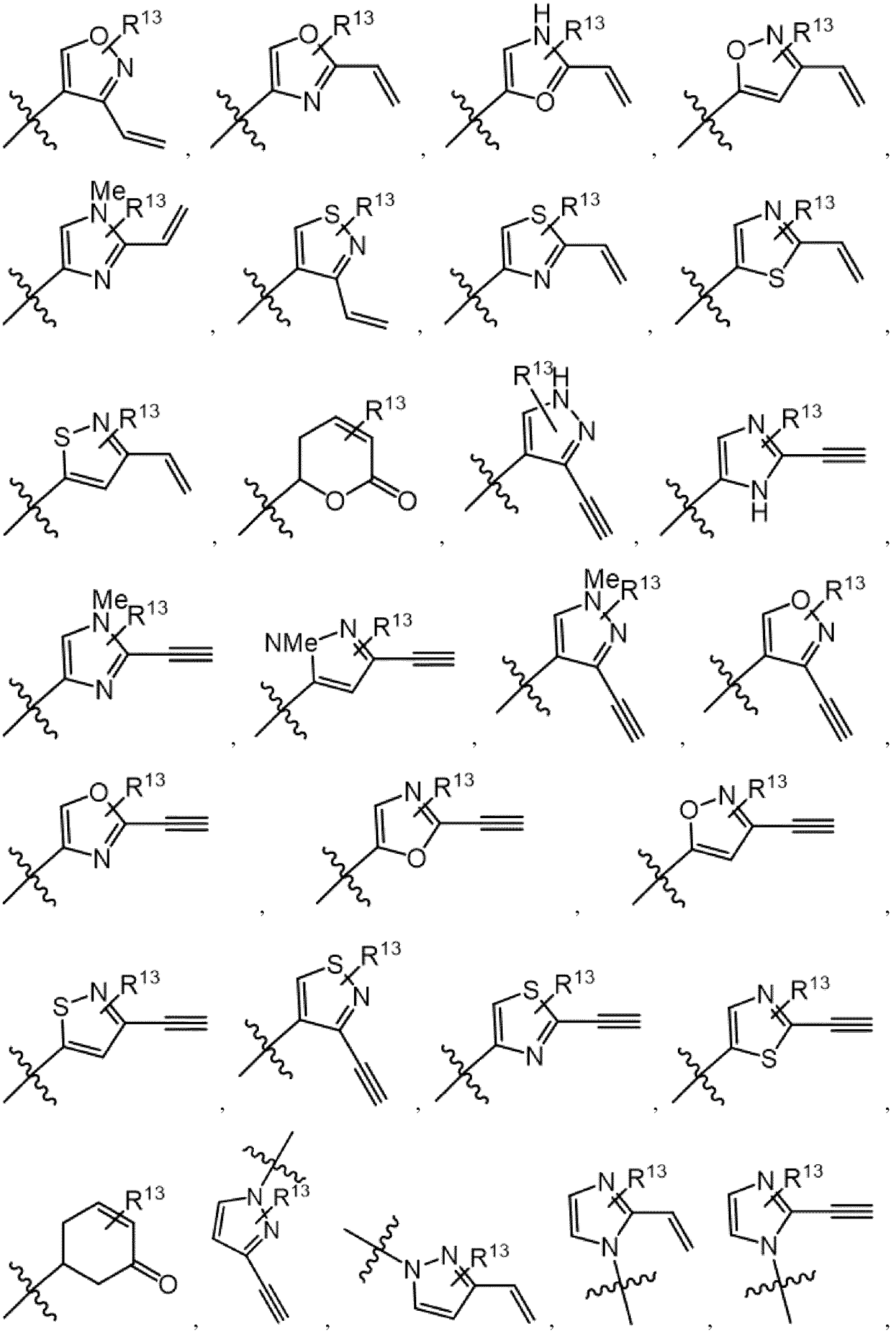
эпоксиамида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент арилальдегида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент арилдиальдегида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент диальдегида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент азотистого иприта, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент пропаргила, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент пропаргиламида,  ,

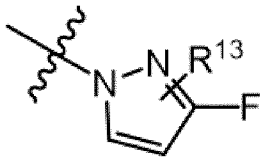
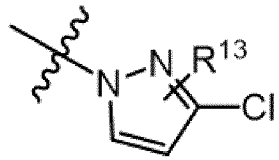
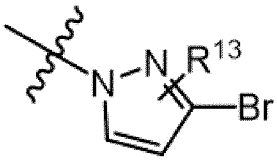
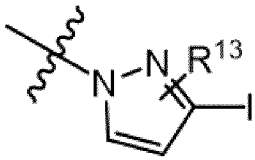
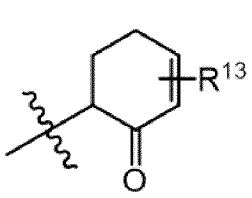
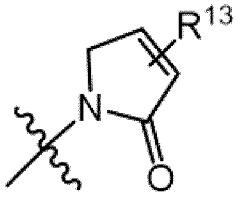
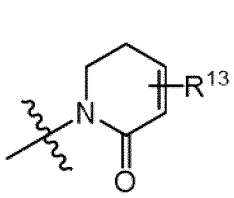
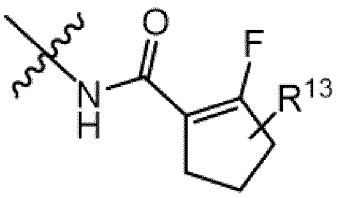
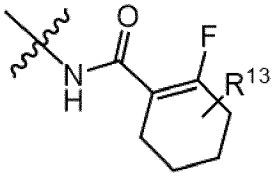
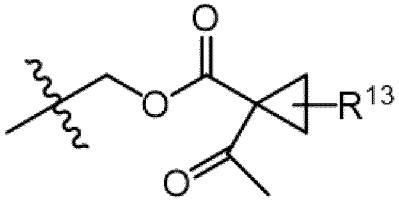
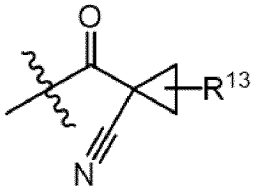
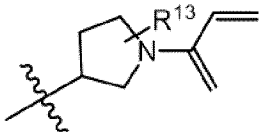
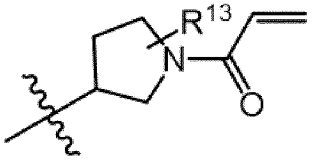
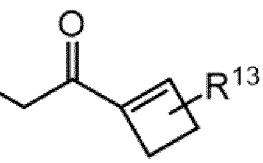
 ,  ,  ,  ,

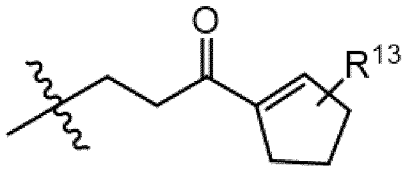
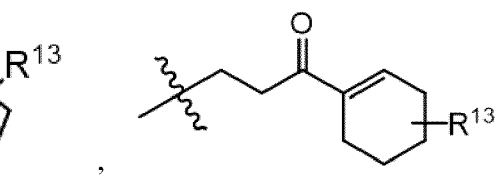
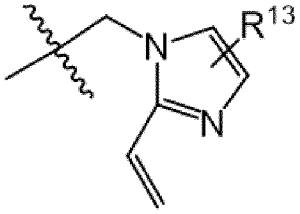
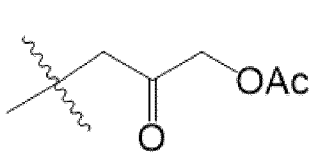
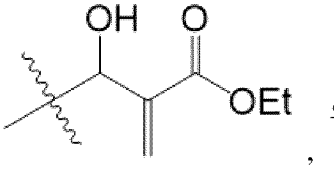
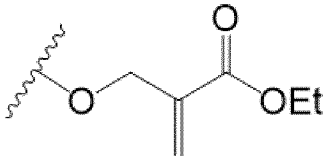
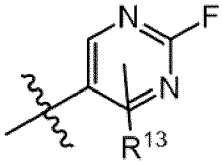
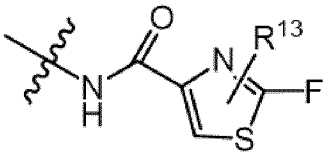
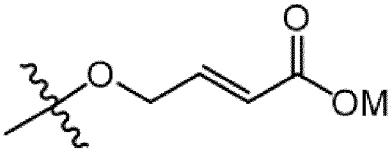
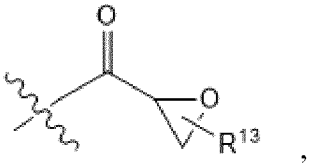
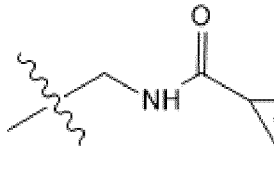
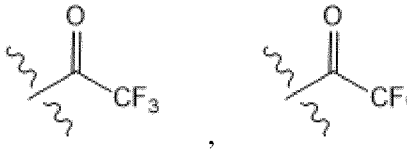
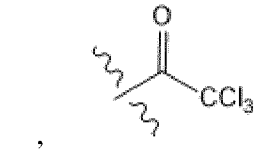
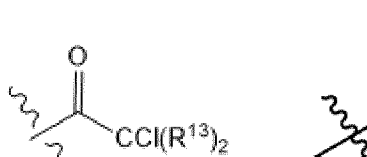
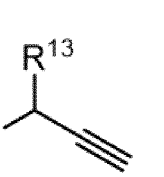
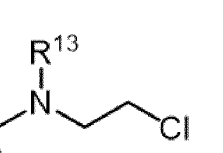
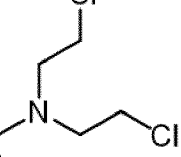
 ,  ,  ,  ,

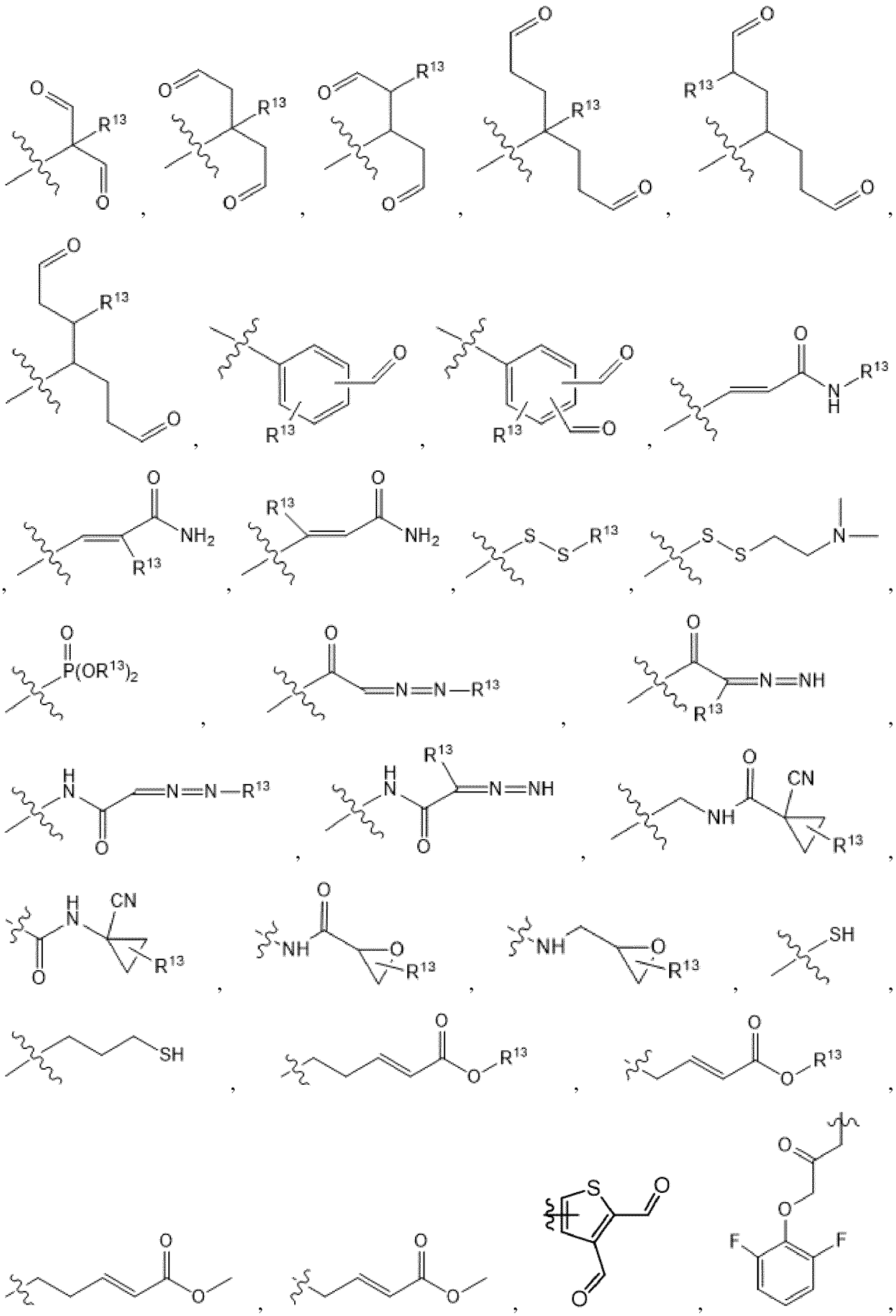
 ,  ,  ,  ,

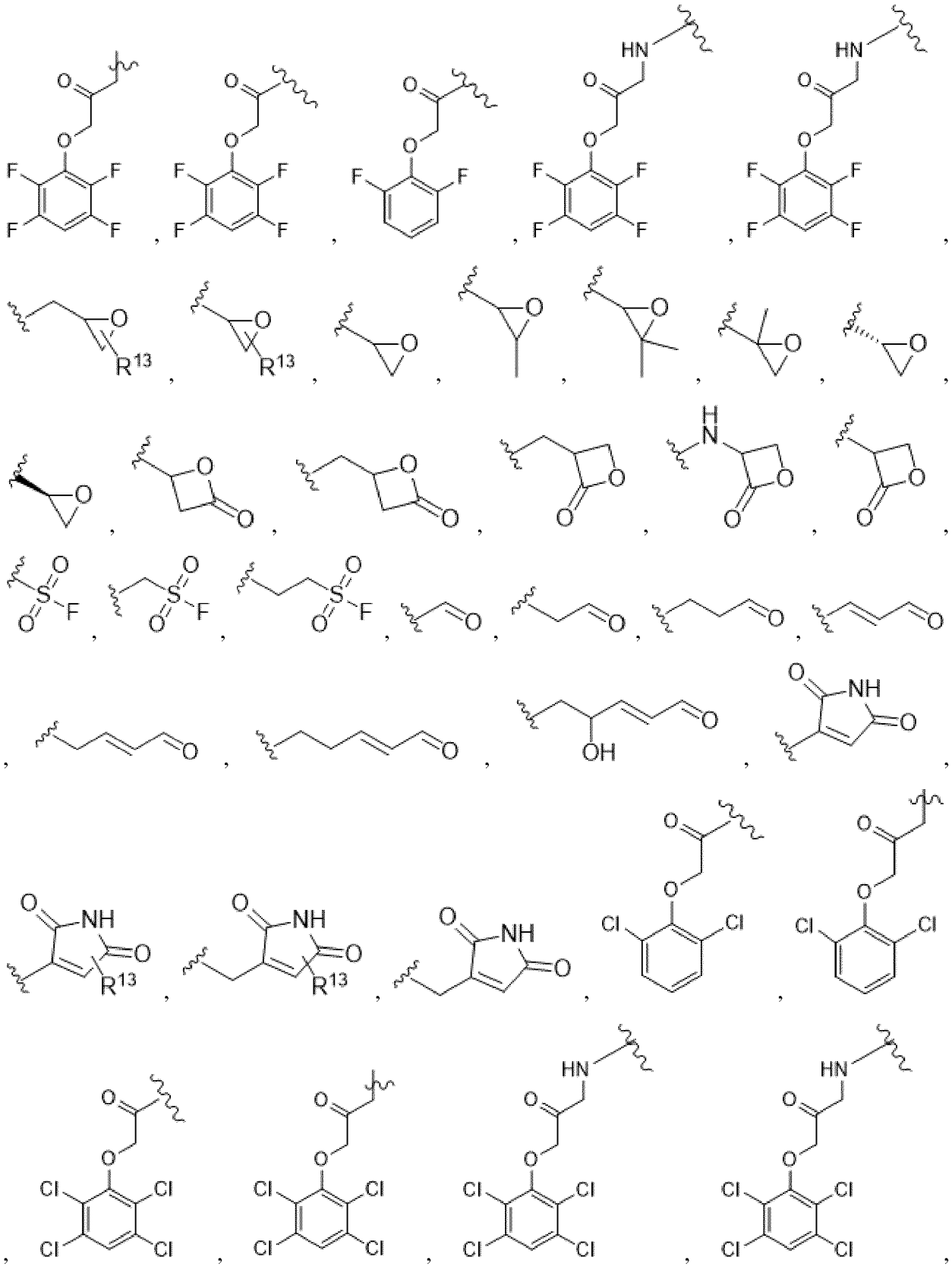


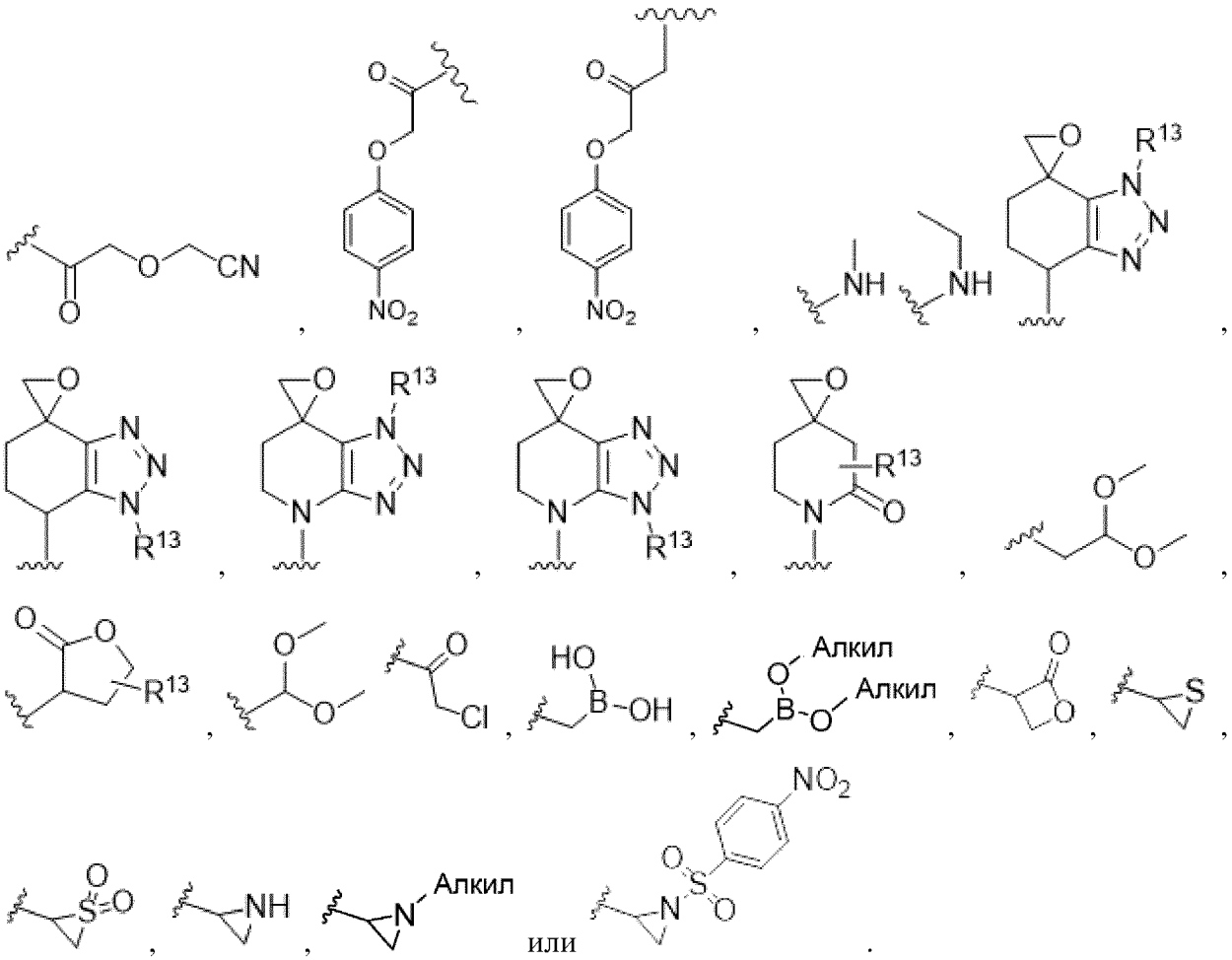


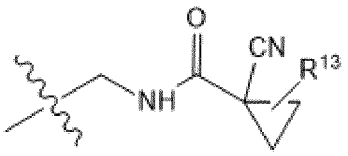


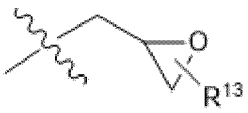
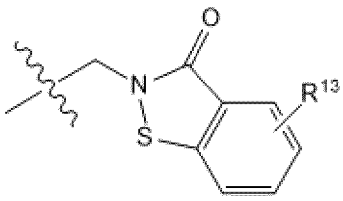
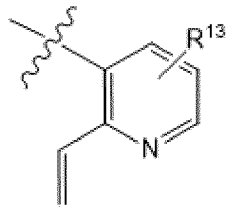
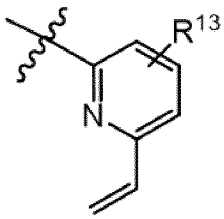


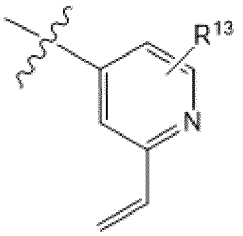
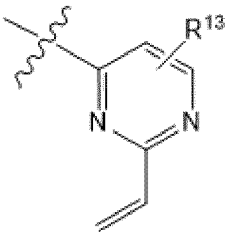
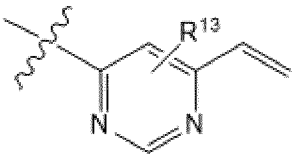
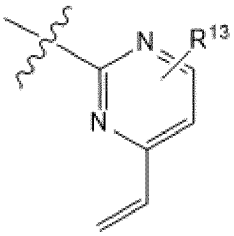


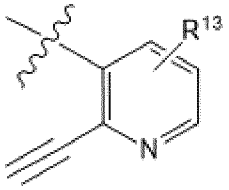
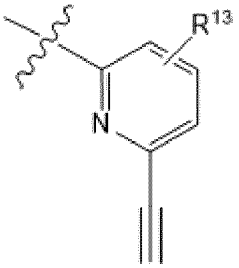
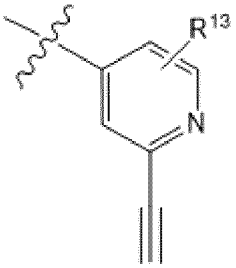
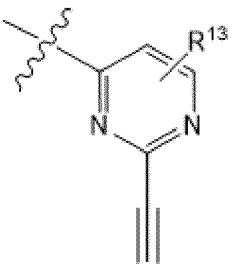
[0375] В вариантах осуществления изобретения E представляет собой замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент винилсульфона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент сульфонамида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент фтор(C_1–C_4)алкилкетона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент хлор(C_1–C_4)алкилкетона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент акриламида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент дисульфида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент тиола, замещенный

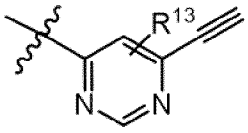
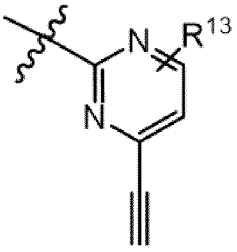
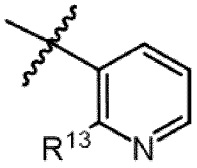
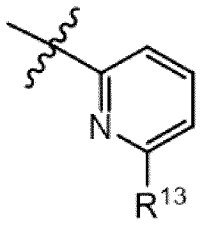
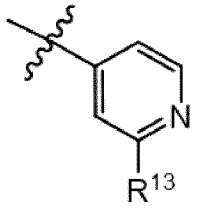
(например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент фосфоната, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент альдегида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент енона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент диазометилкетона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент диазометиламида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент цианоциклопропилкарбоксамида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент эпоксида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент эпоксикетона, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент эпоксиамида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент арилальдегида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент арилдиальдегида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент диальдегида, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент азотистого иприта, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего заместителя) или незамещенный фрагмент пропаргила, замещенный (например, замещенный группой заместителя, группой ограниченного по размеру заместителя или группой низшего

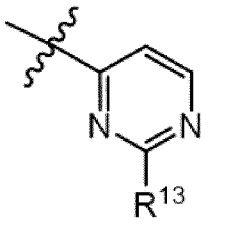
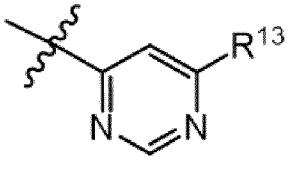
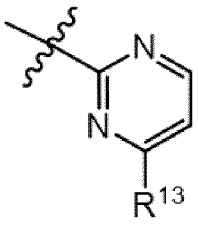
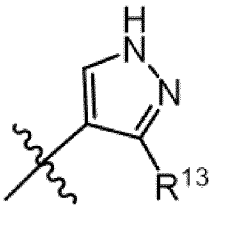
заместителя) или незамещенный фрагмент пропаргиламида,  ,

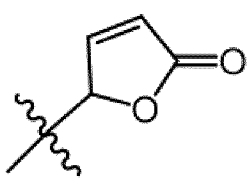
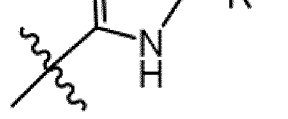
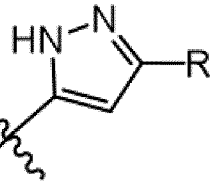
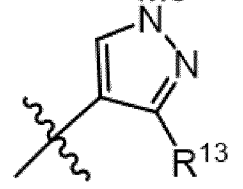
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

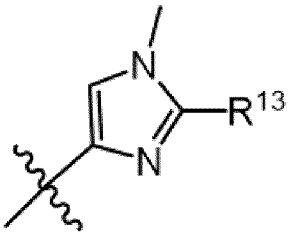
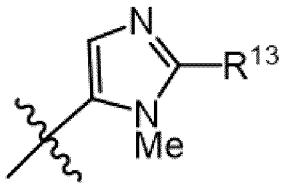
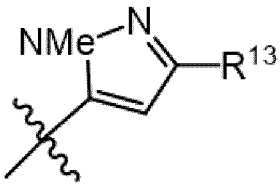
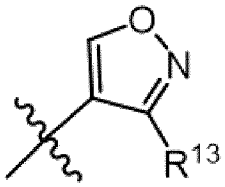
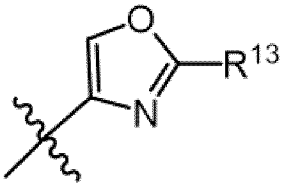
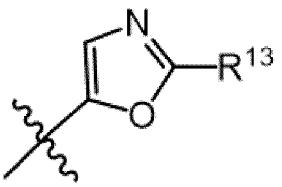
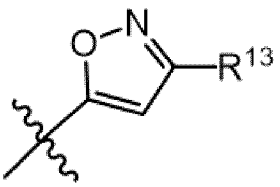
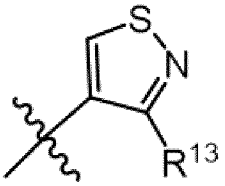
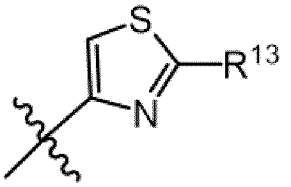
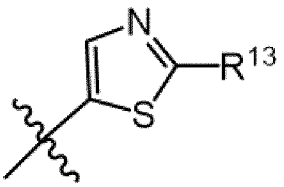
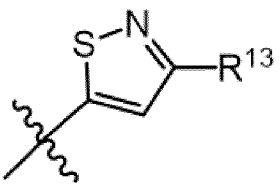
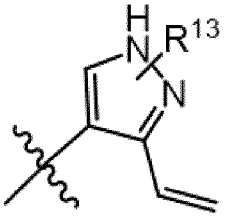
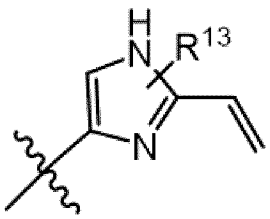
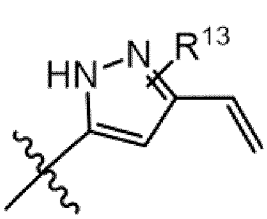
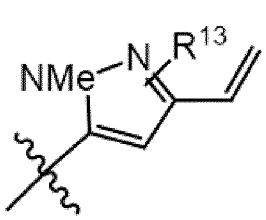
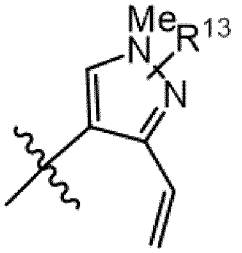
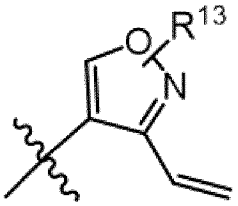
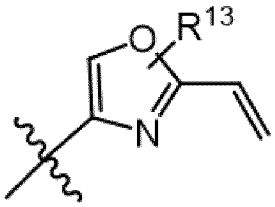
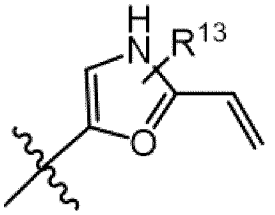
 ,  ,  ,  ,

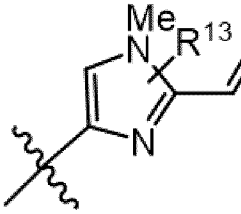
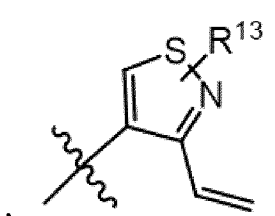
 ,  ,  ,  ,  ,

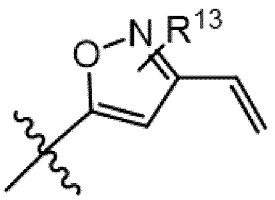
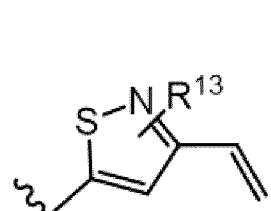
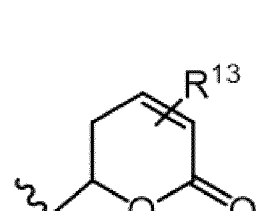
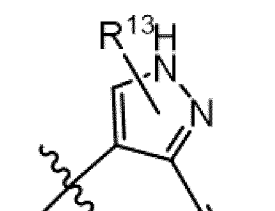
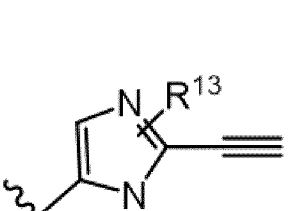
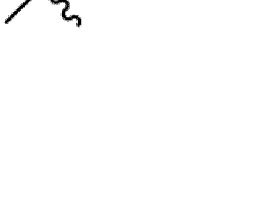
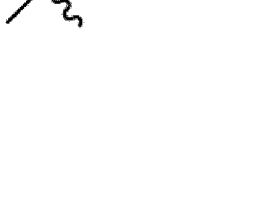
 ,  ,  ,  ,

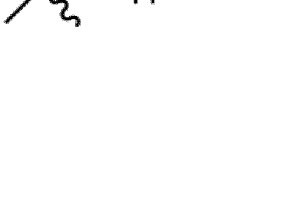
 ,  ,  ,  ,

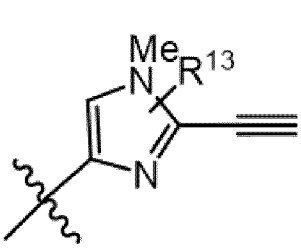
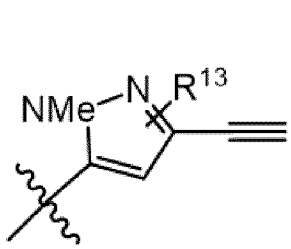
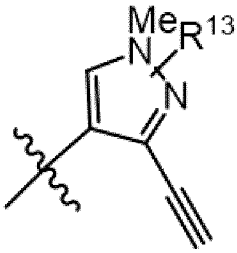
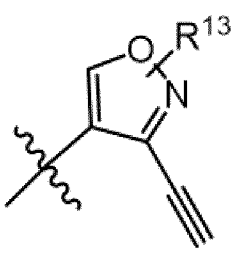
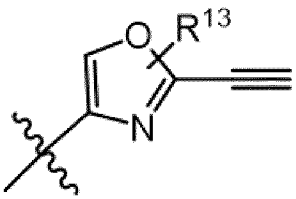
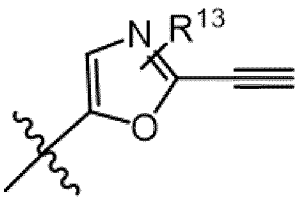
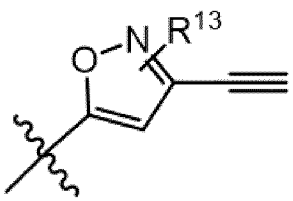
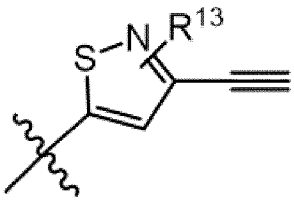
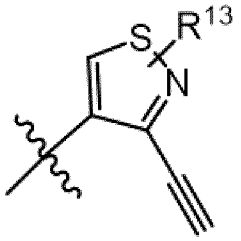
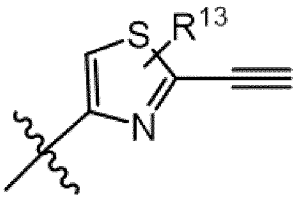
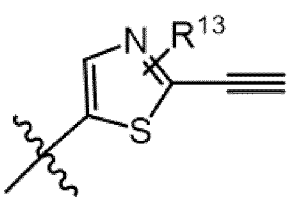
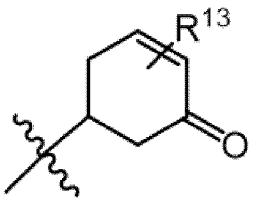
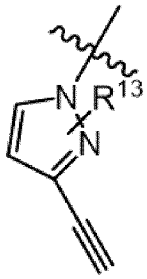
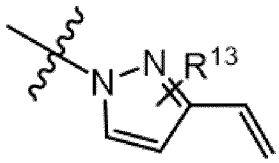
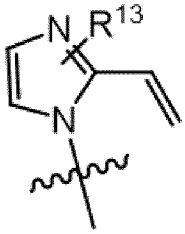
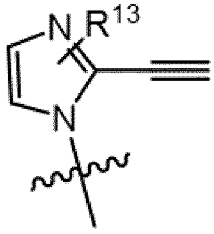
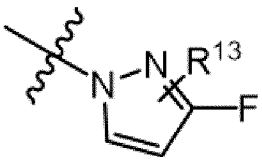
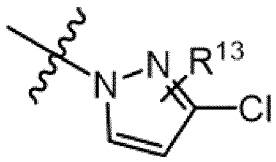
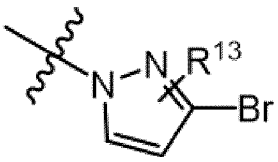
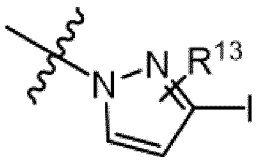
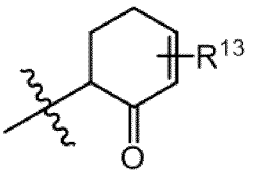
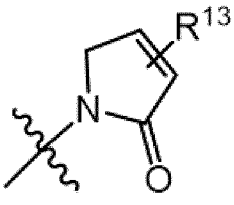
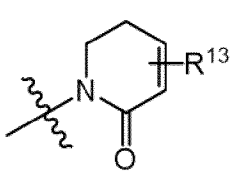
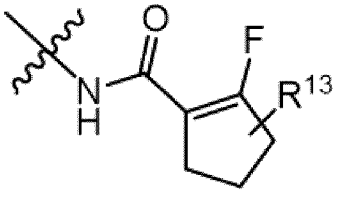
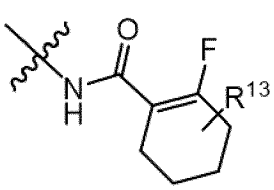
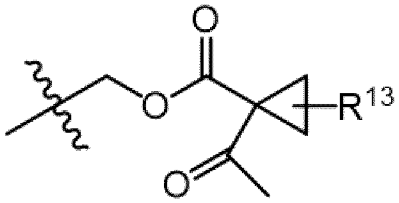
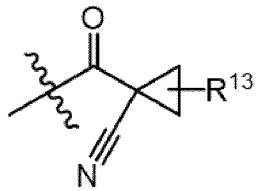
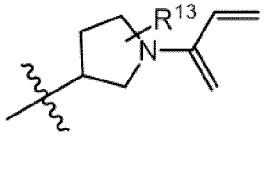
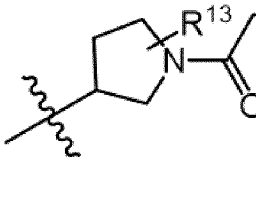
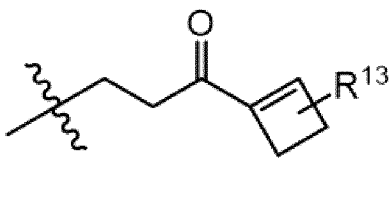
, , , ,

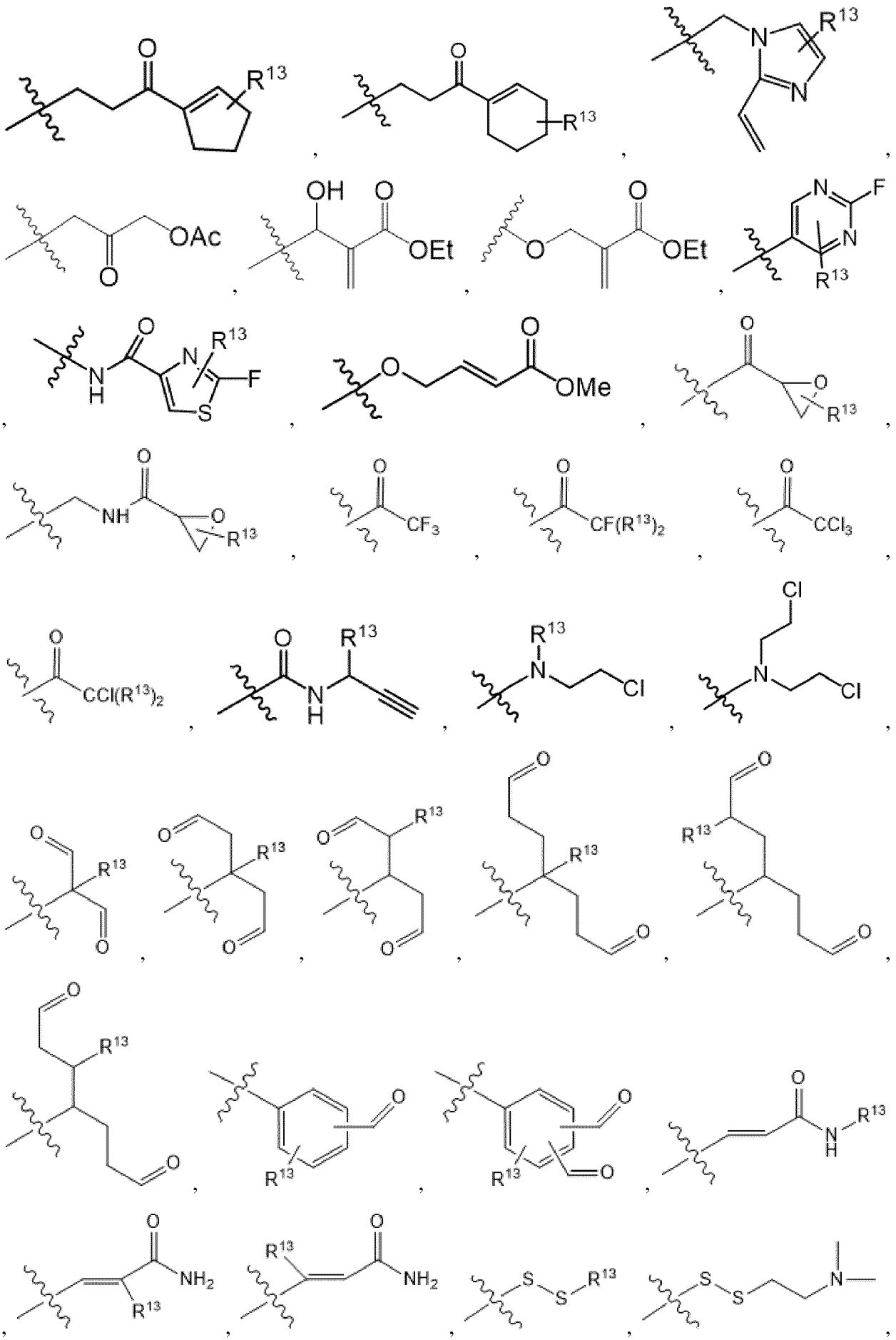




















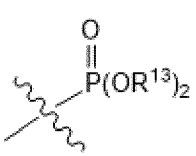
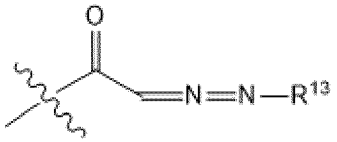
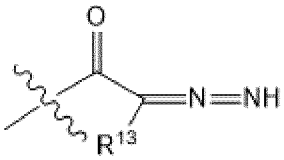
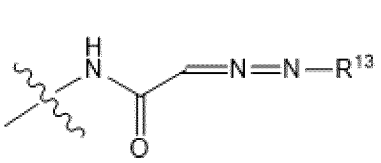
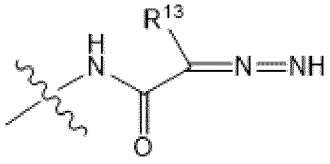
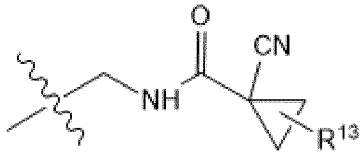
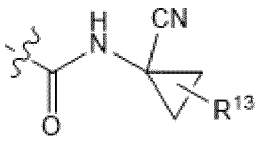
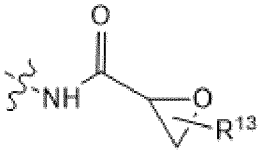



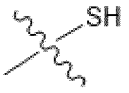








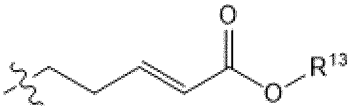
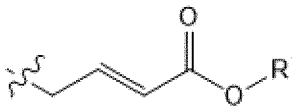
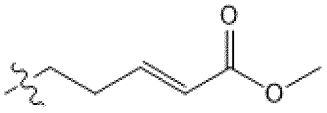
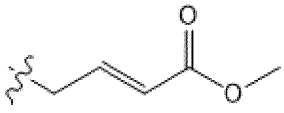
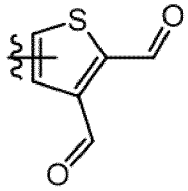
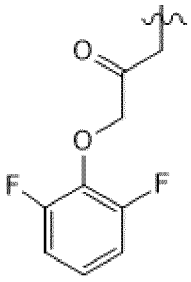
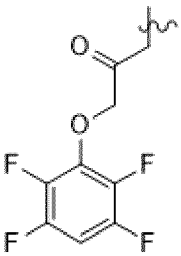
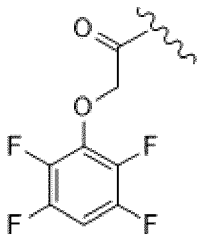
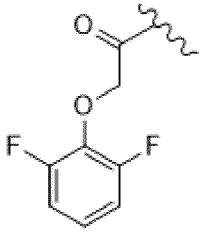
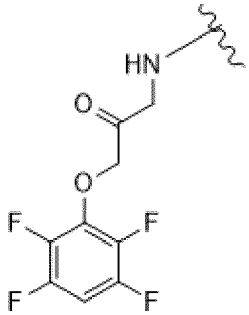
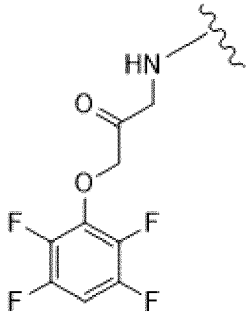
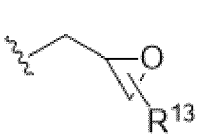
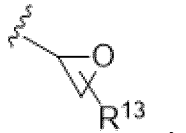
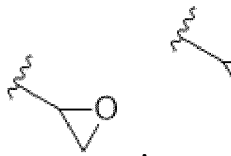


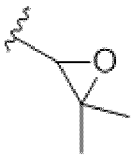
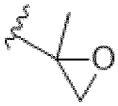
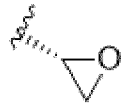
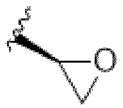
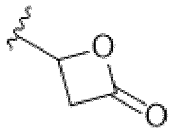
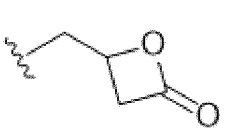
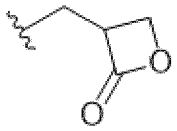
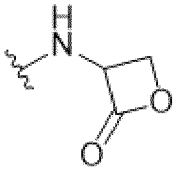
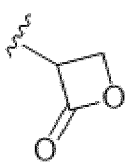
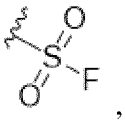
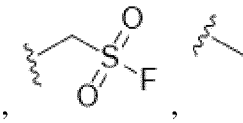
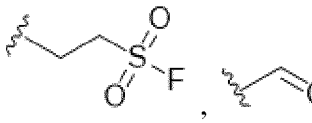
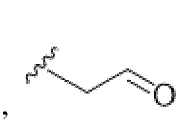
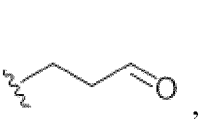


































,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

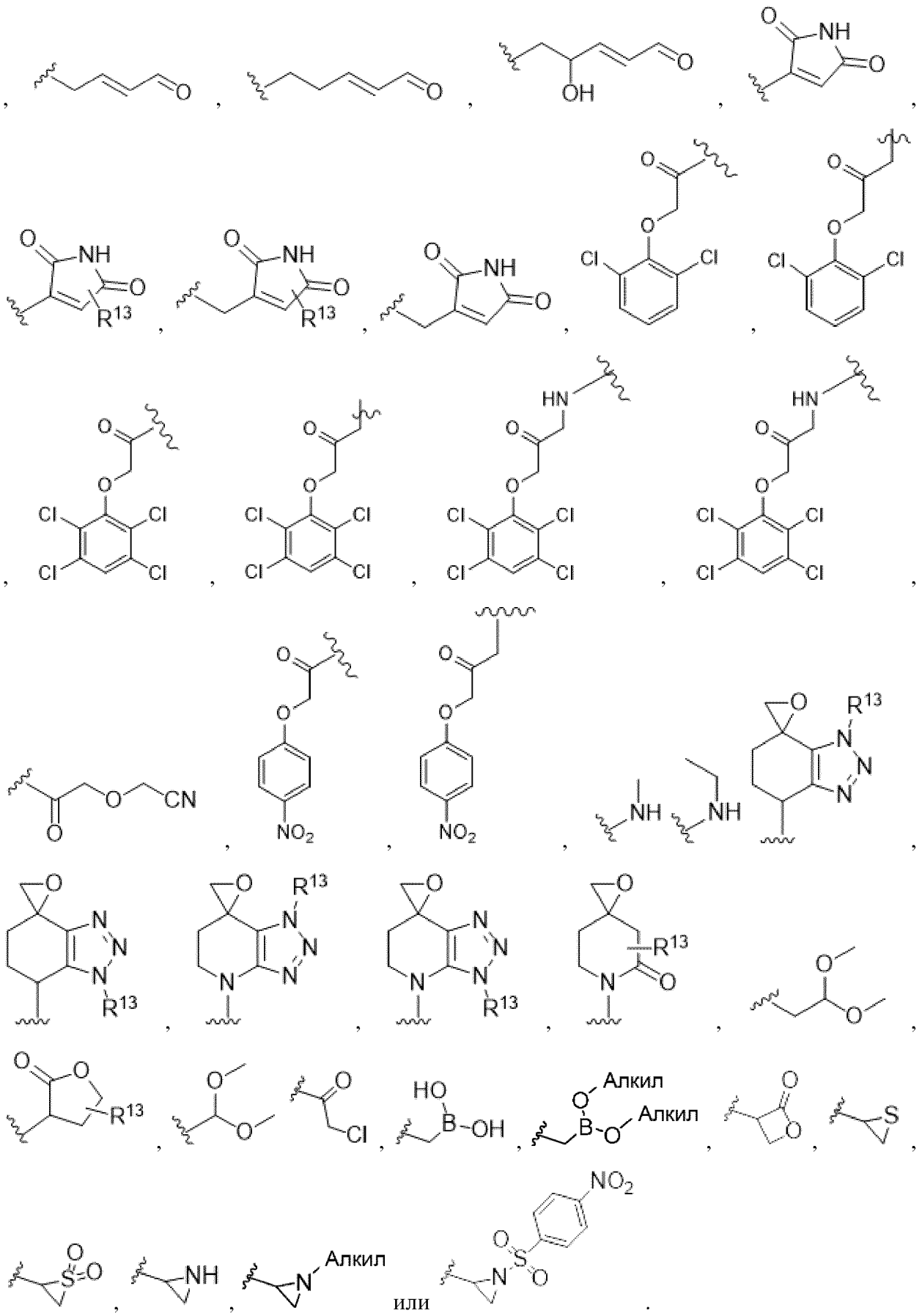
,

,

,

,

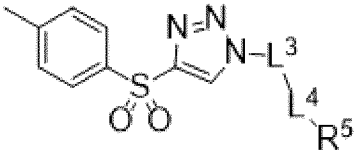
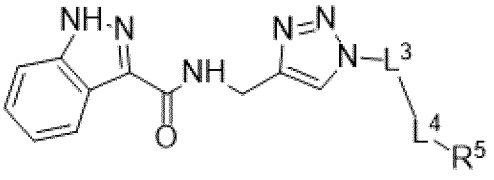
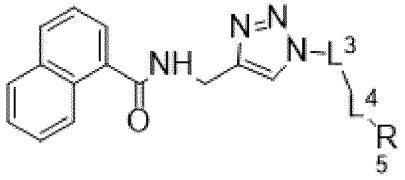
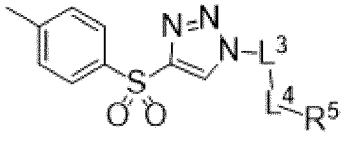
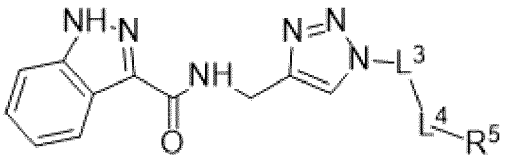
,

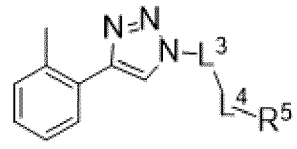
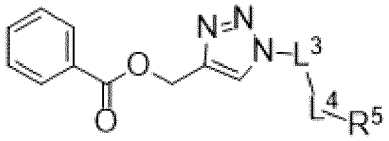
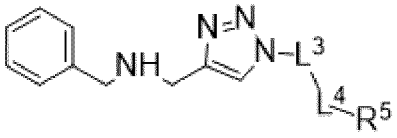
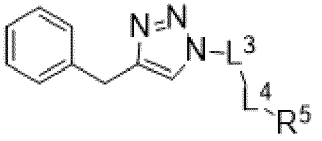
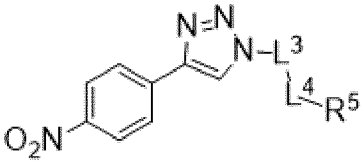
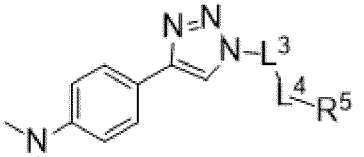
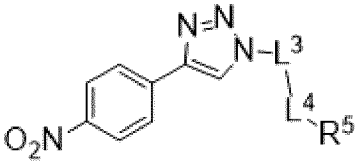
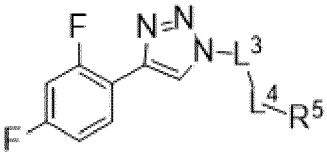


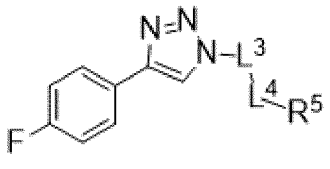
[0376] В вариантах осуществления изобретения E представляет собой незамещенный фрагмент винилсульфона, незамещенный фрагмент винилсульфонамида,

незамещенный фрагмент фтор(C_1–C_4)алкилкетона, незамещенный фрагмент хлор(C_1–C_4)алкилкетона, незамещенный фрагмент акриламида, незамещенный фрагмент дисульфида, незамещенный фрагмент тиола, незамещенный фрагмент фосфоната, незамещенный фрагмент альдегида, незамещенный фрагмент енона, незамещенный фрагмент диазометилкетона, незамещенный фрагмент диазометиламида, незамещенный фрагмент цианоциклопропилкарбоксамида, незамещенный фрагмент эпоксида, незамещенный фрагмент эпоксикетона, незамещенный фрагмент эпоксиамида, незамещенный фрагмент арилальдегида, незамещенный фрагмент арилдиальдегида, незамещенный фрагмент диальдегида, незамещенный фрагмент азотистого иприта, незамещенный фрагмент пропаргила или незамещенный фрагмент пропаргиламида.

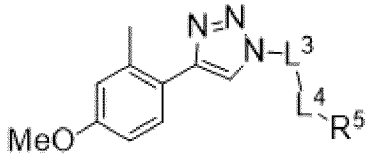
[0377] R^{13} независимо представляет собой водород, группу заместителя, группу ограниченного по размеру заместителя или группу низшего заместителя. В вариантах осуществления изобретения R^{13} независимо представляет собой водород.

[0378] В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет

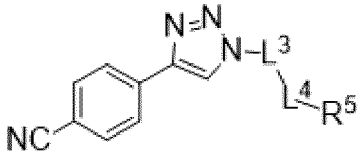
собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



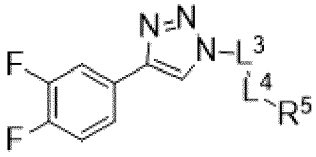
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



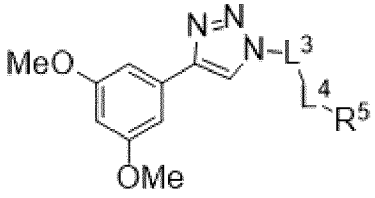
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



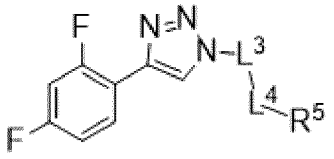
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



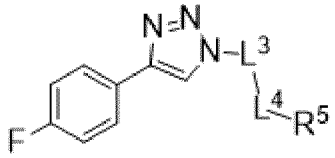
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



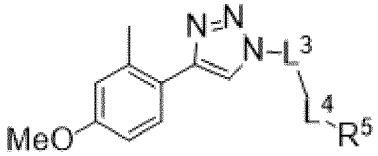
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



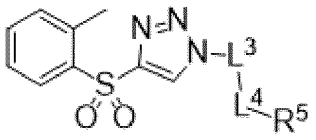
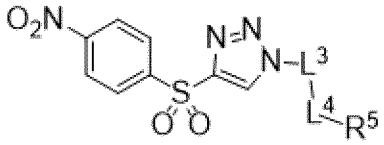
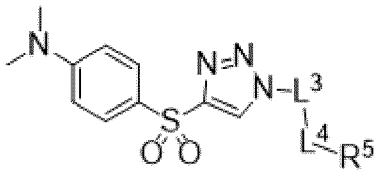
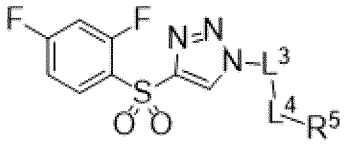
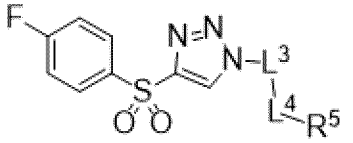
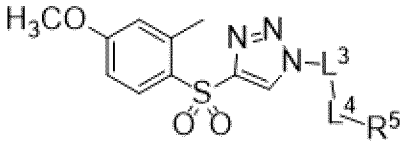
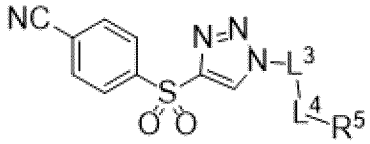
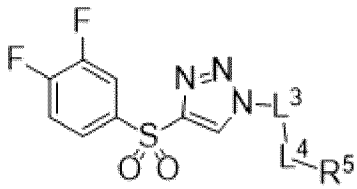
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой

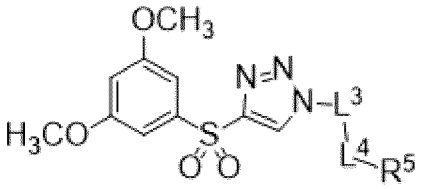


, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой

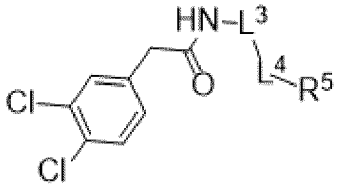


, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном

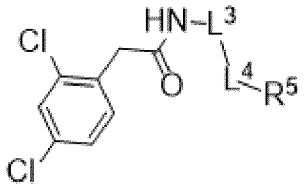
документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



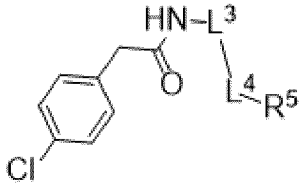
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



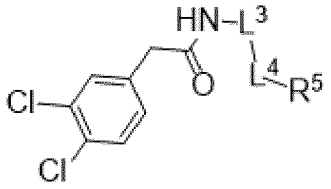
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



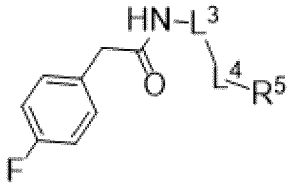
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



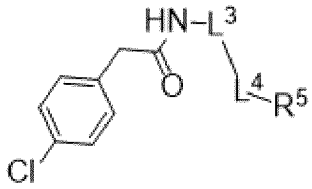
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



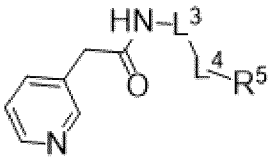
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



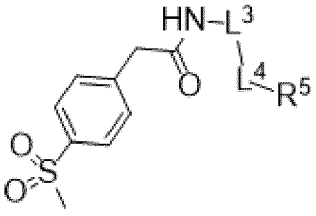
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



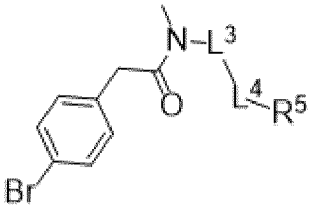
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



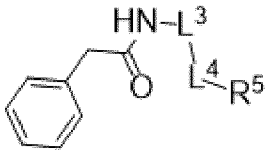
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



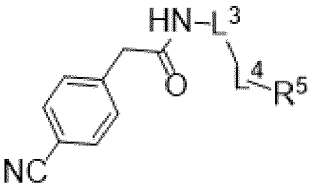
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



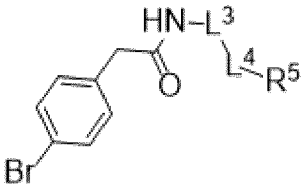
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



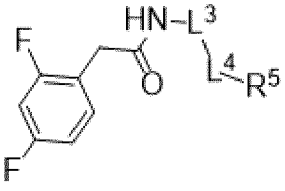
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



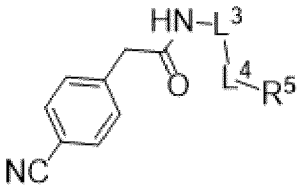
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



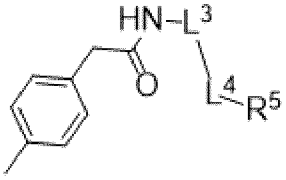
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



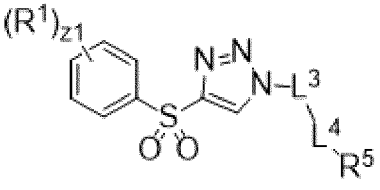
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



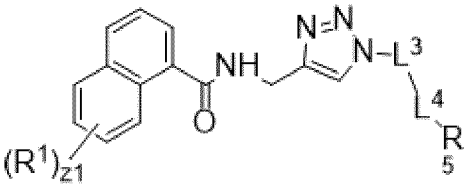
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



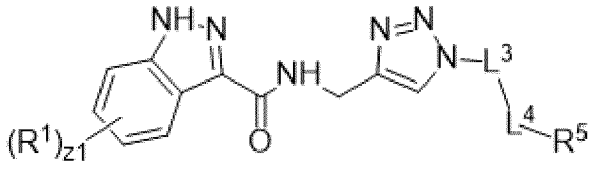
, где L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



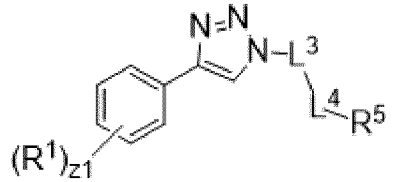
, где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



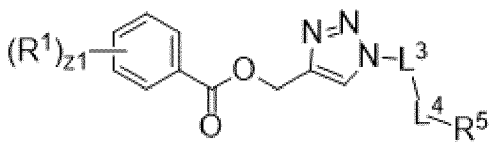
, где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



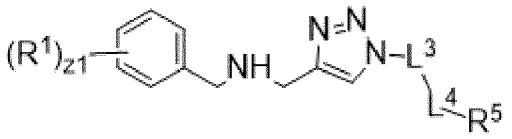
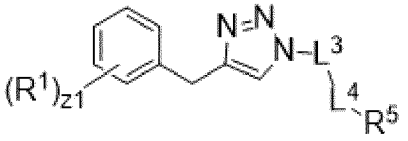
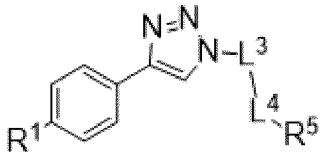
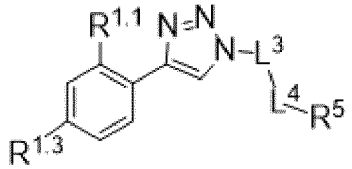
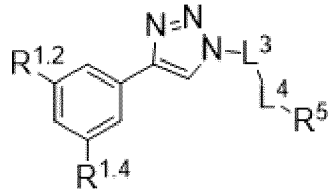
, где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой

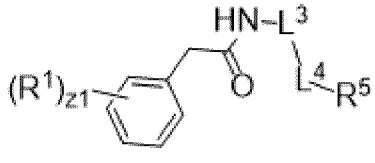
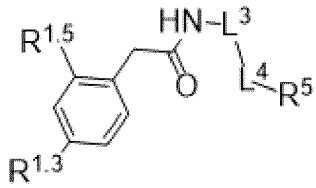


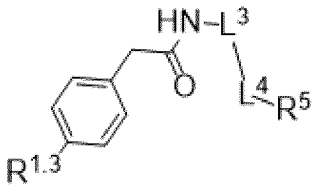
, где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



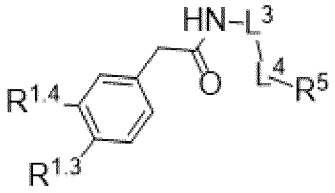
, где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления

изобретения соединение представляет собой  , где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где R^1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где $R^{1.3}$, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, L^3, L^4 и R^5 L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где $R^{1.2}$, $R^{1.4}$, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе.

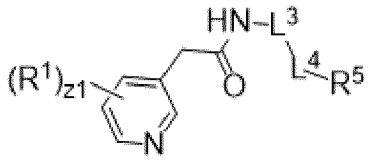
В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой  , где $R^{1.3}$, $R^{1.5}$, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



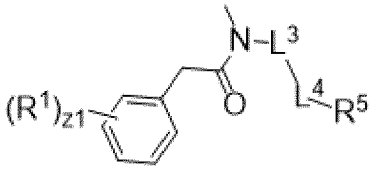
, где $R^{1.3}$, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



, где $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



, где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой



, где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе.

[0379] В вариантах осуществления изобретения, если не указано иное, соединение, описанное в данном документе, представляет собой рацемическую смесь всех стереоизомеров. В вариантах осуществления изобретения, если не указано иное, соединение, описанное в данном документе, представляет собой рацемическую смесь всех энантиомеров. В вариантах осуществления изобретения, если не указано иное, соединение, описанное в данном документе, представляет собой рацемическую смесь двух противоположных стереоизомеров. В вариантах осуществления изобретения, если не указано иное, соединение, описанное в данном документе, представляет собой рацемическую смесь двух противоположных энантиомеров. В вариантах осуществления изобретения, если не указано иное, соединение, описанное в данном документе, представляет собой единичный стереоизомер. В вариантах осуществления изобретения, если не указано иное, соединение, описанное в данном документе, представляет собой единичный энантиомер.

[0380] В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует пролиферацию раковых клеток в условиях дефицита питательных веществ по сравнению с отсутствием соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует рост раковых клеток в условиях дефицита питательных веществ по сравнению с отсутствием соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует

рост раковых клеток в условиях дефицита питательных веществ по сравнению с отсутствием соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует рост раковых клеток в условиях сывороточного голодания по сравнению с отсутствием соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует пролиферацию раковых клеток в условиях сывороточного голодания по сравнению с отсутствием соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует рост раковых клеток в условиях (например, локальная клеточная среда у пациента), имитирующих депривацию сыворотки относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует пролиферацию раковых клеток в условиях (например, локальная клеточная среда у пациента), имитирующих депривацию сыворотки относительно отсутствия соединения.

[0381] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой любое одно из соединений, описанных в данном документе (например, в аспекте, варианте осуществления изобретения, формуле изобретения, фигуре, таблице или примере).

[0382] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение, описанное в данном документе, может включать множество случаев R^1 и/или другие переменные. В таких вариантах осуществления каждая переменная может необязательно быть разной и иметь соответствующую маркировку, чтобы различать каждую группу для большей ясности. Например, где каждый R^1, отличается, они могут упоминаться, например, как $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{1.5}$, соответственно, при этом определение R^1 предполагается $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{1.5}$.

[0383] Переменные, используемые в определении R^1 и/или другие переменные, которые встречаются в нескольких экземплярах и отличаются друг от друга, также могут быть соответствующим образом помечены, чтобы различать каждую группу для большей ясности.

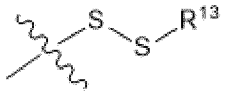
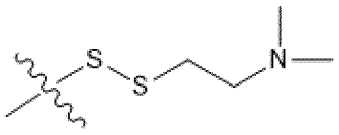
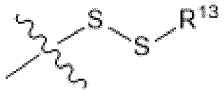
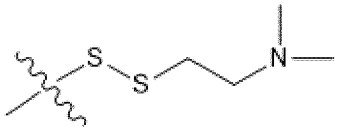
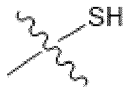
[0384] В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 966844. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 966854. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 917181. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 917105. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 960005. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 917332. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 916860. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 916929. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 917680. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 917876. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 957805. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 966844. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 966849. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 966794. В

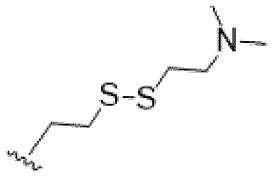
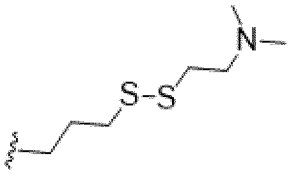
вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 966854. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 957833. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 916860. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 917105. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 917181. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 966976. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 917162. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 916929. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 957805. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 916960. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 996844. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 996849. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 996854. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 717105. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 916929. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 966844. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 966854. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 966849. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 917105. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой 916929. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–002. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0006. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0007. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0008. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0004. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0005. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0009. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0001. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0013. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–00014. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0015. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0024. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0026. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0016. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0010. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0012. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0030. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0036. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0037. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой FNL–0038.

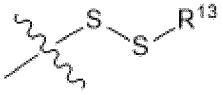
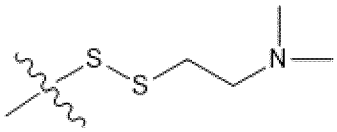
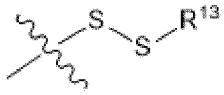
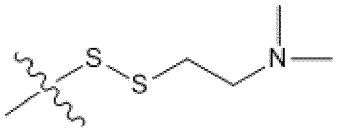
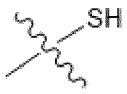
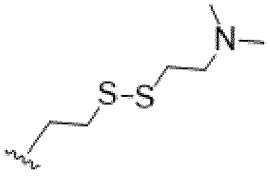
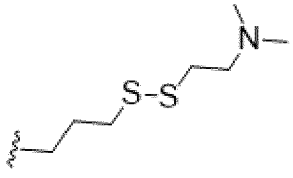
[0385] В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 917105. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 917102. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 916899. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 917181. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 916860. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 916860. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966906. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 917138. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 960055. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966921. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966976. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 917632. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC917192. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966938. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 957780. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966844. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966854. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966782. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966849. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966859. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966539. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966781. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966846. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 957828. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966783. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC966536. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966541. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966794. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966793. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966785. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966538. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966858. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966857. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966789. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 957835. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 957827. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966844. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 916860. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 917162. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой

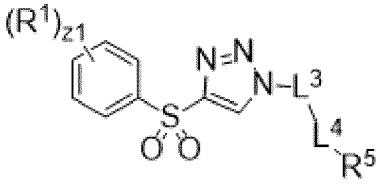
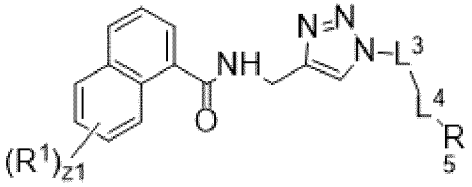
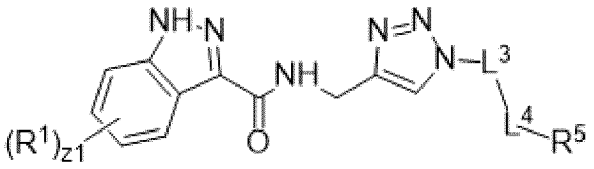
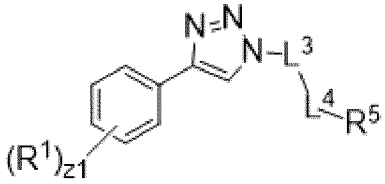
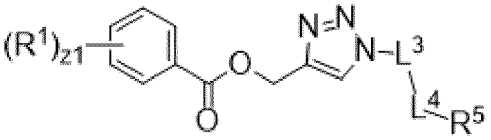
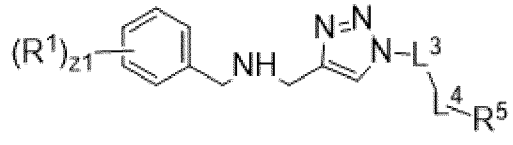
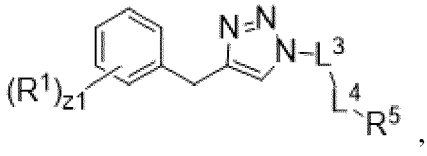
SMDC 966849. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 917105. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 916929. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 996794. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 917181. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966854. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 966976. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 957805. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 957833. В вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой SMDC 916960.

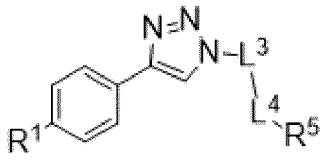
[0386] В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой соединение, описанное в примере, фигуре, таблице или схеме. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой соединение, описанное в WO 2016/179558, которое включено в качестве ссылки для любой цели.

[0387] В вариантах осуществления изобретения R^5 не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 не включает фрагмент дисульфидного мостика. В вариантах осуществления изобретения R^5 не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения R^5 не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения $L^3L^4R^5$ не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения $L^3L^4R^5$ не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения $L^3L^4R^5$ не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения $L^3L^4R^5$ не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения

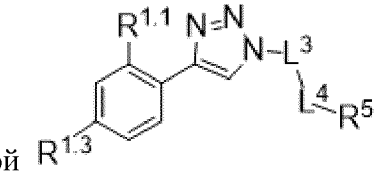
$L^3L^4R^5$ не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения $L^3L^4R^5$ не представляет собой  .

[0388] В вариантах осуществления изобретения E не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения E не включает фрагмент дисульфидного мостика. В вариантах осуществления изобретения E не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения E не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения E не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3L^4E не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3L^4E не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3L^4E не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3L^4E не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3L^4E не представляет собой  . В вариантах осуществления изобретения L^3L^4E не представляет собой  .

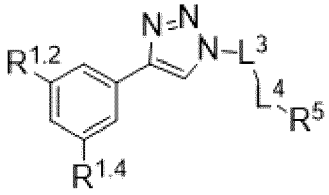
[0389] В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



, где R^1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой

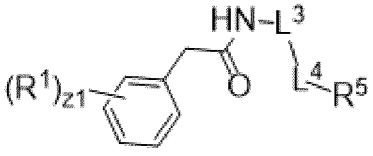


, где $R^{1.3}$, $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, L^3, L^4 и R^5 L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой

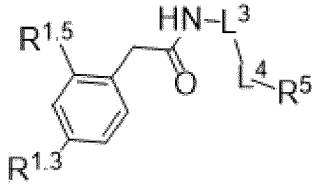


, где $R^{1.2}$, $R^{1.4}$, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе.

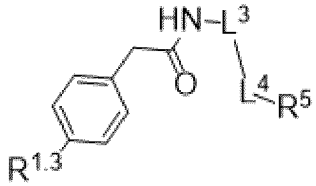
В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



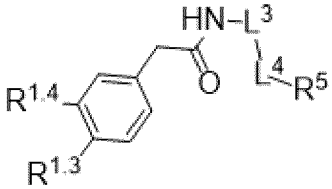
, где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



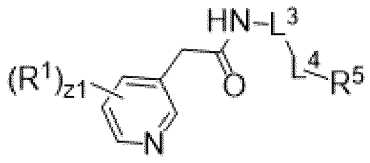
, где $R^{1.3}$, $R^{1.5}$, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



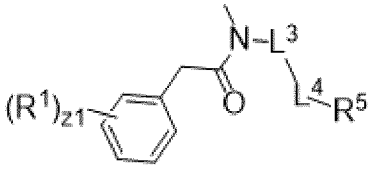
, где $R^{1.3}$, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



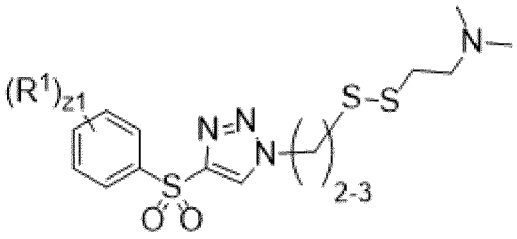
, где $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



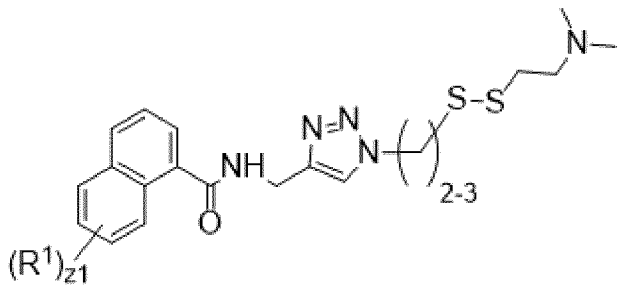
, где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



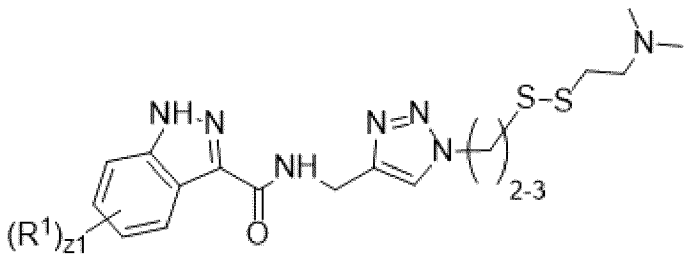
, где R^1, z1, L^3, L^4 и R^5 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



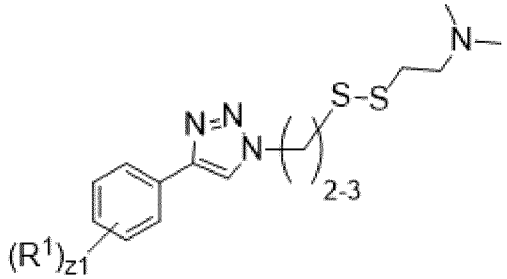
, где R^1 и z1 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



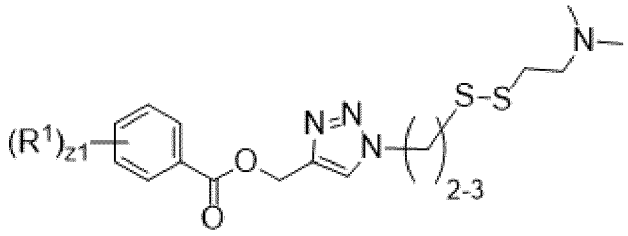
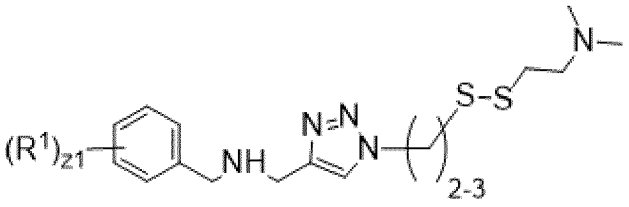
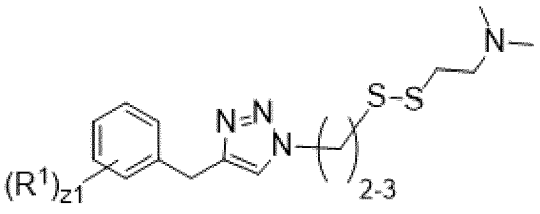
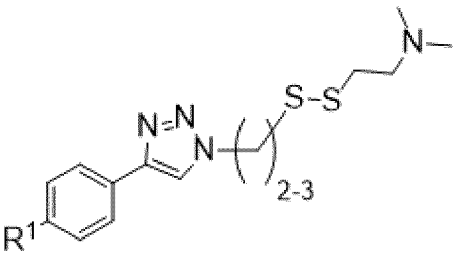
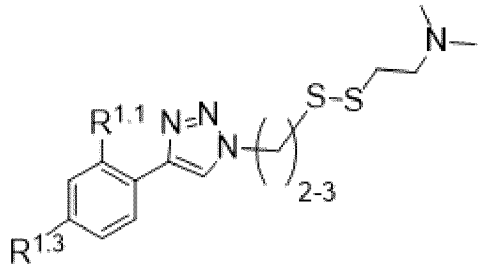
, где R^1 и z1 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой

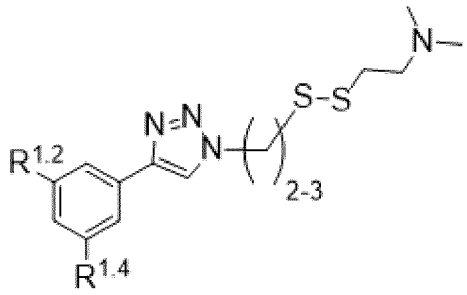


, где R^1 и z1 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



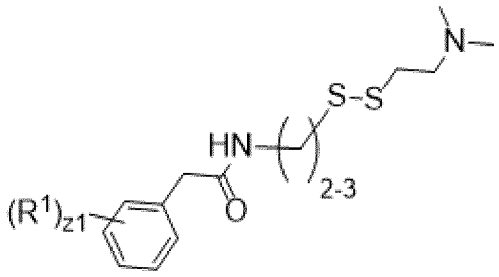
, где R^1 и z1 соответствуют определениям в данном

документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1 и z1 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1 и z1 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1 и z1 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где R^1 соответствует определению в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой  , где $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой

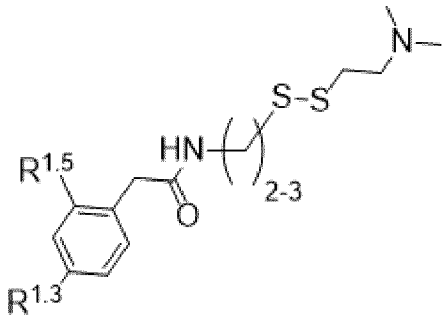


, где $R^{1.2}$ и $R^{1.4}$ соответствуют определениям в данном документе.

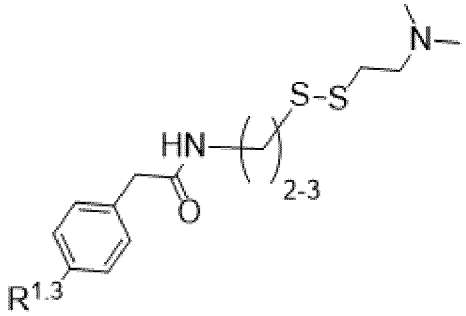
В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



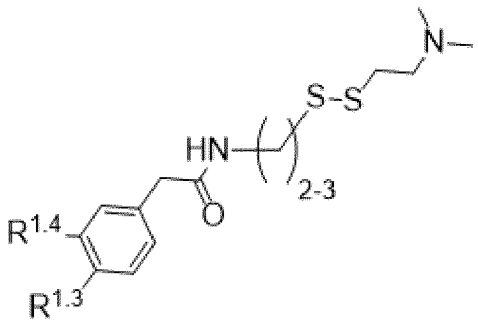
, где R^1 и z1 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



, где $R^{1.3}$ и $R^{1.5}$ соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой

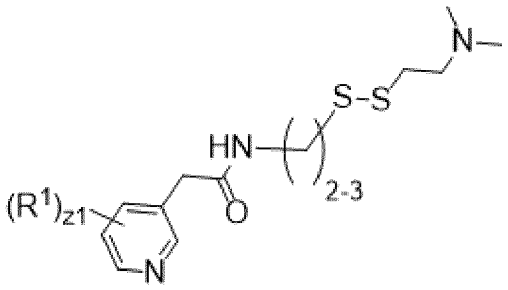


, где $R^{1.3}$ соответствует определению в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой

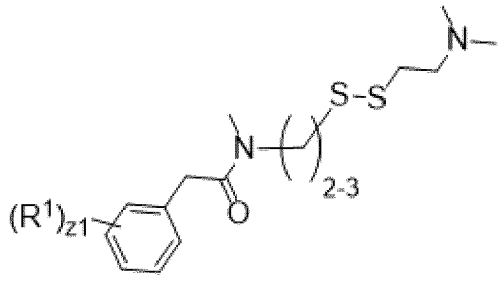


, где $R^{1.3}$

и $R^{1.4}$ соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



, где R^1 и z1 соответствуют определениям в данном документе. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой



, где R^1 и z1 соответствуют определениям в данном документе.

[0390] В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966844. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966854. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917181. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917105. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 960005. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917332. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916860. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916929. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917680. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917876. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 957805. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966844. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966849. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966794. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966854. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 957833. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916860. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917105. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917181. В

вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966976. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917162. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916929. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 957805. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916960. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 996844. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 996849. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 996854. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 717105. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916929. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966844. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966854. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966849. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917105. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916929. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–002. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0006. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0007. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0008. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0004. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0005. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0009. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0001. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0013. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–00014. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0015. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0024. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0026. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0016. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0010. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0012. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0030. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0036. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0037. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0038.

[0391] В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966844 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966854 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917181 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917105 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 960005 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917332 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916860 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916929 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917680 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917876 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 957805 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966844 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966849 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966794 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966854 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 957833 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916860 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917105 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917181 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966976 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917162 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916929 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 957805 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916960 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 996844 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 996849 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не

представляет собой 996854 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 717105 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916929 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966844 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966854 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 966849 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 917105 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой 916929 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–002 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0006 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0007 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0008 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0004 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0005 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0009 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0001 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0013 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–00014 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0015 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0024 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0026 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0016 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0010 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0012 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0030 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0036 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0037 или его аналог или пролекарство.

В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой FNL–0038 или его аналог или пролекарство.

[0392] В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917105. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917102. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916899. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917181. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916860. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916860. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966906. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917138. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 960055. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966921. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966976. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917632. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC917192. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966938. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957780. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966844. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966854. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966782. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966849. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966859. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966539. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966781. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966846. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957828. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966783. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC966536. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966541. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966794. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966793. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966785. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966538. В вариантах осуществления изобретения указанное

соединение не представляет собой SMDC 966858. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966857. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966789. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957835. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957827. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966844. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916860. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917162. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966849. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917105. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916929. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 996794. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917181. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966854. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966976. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957805. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957833. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916960.

[0393] В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917105 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917102 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916899 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917181 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916860 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916860 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966906 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917138 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 960055 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966921 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966976 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917632

или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC917192 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966938 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957780 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966844 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966854 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966782 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966849 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966859 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966539 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966781 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966846 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957828 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966783 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC966536 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966541 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966794 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966793 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966785 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966538 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966858 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966857 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966789 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957835 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957827 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966844

или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916860 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917162 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966849 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917105 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916929 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 996794 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 917181 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966854 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 966976 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957805 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 957833 или его аналог или пролекарство. В вариантах осуществления изобретения указанное соединение не представляет собой SMDC 916960 или его аналог или пролекарство.

Фармацевтические композиции

[0394] В одном аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, описанное в данном документе, и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0395] В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит эффективное количество данного соединения. В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция содержит терапевтически эффективное количество данного соединения. В вариантах осуществления изобретения фармацевтическая композиция включает второй агент (например, противораковый агент). В вариантах осуществления изобретения фармацевтических композиций фармацевтическая композиция включает второй агент в терапевтически эффективном количестве. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR (например, гефитиниб (Iressa ™), эрлотиниб (Tarceva ™), цетуксимаб (Erbitux™), лапатиниб (Tykerb™), панитумумаб (Vectibix™), вандетаниб (Caprelsa™), афатиниб/BIBW2992, CI–1033/канертиниб, нератиниб/HKI–272, CP–724714, TAK–285, AST–1306, ARRY334543, ARRY–380, AG–1478, дакомитиниб /PF299804, OSI–420/дезметил эрлотиниб, AZD8931, AEE788, пелитиниб/EKB–569, CUDC–101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG–490, XL647, PD153035 или BMS–599626). В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой эрлотиниб. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой гефитиниб. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет

собой лапатиниб. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой панитумумаб.

[0396] Фармацевтические композиции могут включать оптические изомеры, диастереомеры или фармацевтически приемлемые соли модуляторов, раскрытых в данном документе. Соединение, включенное в фармацевтическую композицию, может быть ковалентно присоединено к фрагменту носителя. Альтернативно, соединение, включенное в фармацевтическую композицию, не ковалентно связано с фрагментом носителем.

Способы лечения рака

[0397] В другом аспекте предоставлен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в таком лечении (пациента). Способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, описанного в данном документе (включая варианты осуществления изобретения, примеры, рисунки, таблицы). В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак легких, рак толстой и прямой кишки, рак толстой кишки, рак поджелудочной железы, рак молочной железы или лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак легких. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет немелкоклеточный рак легких. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой кишки. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак толстой и прямой кишок. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак груди. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой лейкоз. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак, связанный с аберрантным K–Ras. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак, связанный с мутантным K–Ras. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак, связанный с K–Ras G12C. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак, связанный с K–Ras G12D. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак, связанный с K–Ras G12V. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак, связанный с K–Ras G12S. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак, связанный с K–Ras G13C. В некоторых вариантах осуществления изобретения рак представляет собой рак, связанный с K–Ras G13D. В вариантах осуществления изобретения лечение не включает предотвращение.

[0398] Соединения по данному изобретению (т. е. соединения, описанные в данном документе, в том числе в вариантах осуществления изобретения, примерах, фигурах, таблицах) могут быть введены отдельно или могут быть введены пациенту совместно. Под совместным введением подразумевается одновременное или последовательное введение соединений по отдельности или в комбинации (более одного соединения). Таким образом, препараты также можно комбинировать, когда это желательно, с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации или

противораковыми агентами). В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой ингибитор EGFR (например, гефитиниб (Iressa ™), эрлотиниб (Tarceva ™), цетуксимаб (Erbitux™), лапатиниб (Tykerb™), панитумумаб (Vectibix™), вандетаниб (Caprelsa™), афатиниб/BIBW2992, CI–1033/канертиниб, нератиниб/HKI–272, CP–724714, TAK–285, AST–1306, ARRY334543, ARRY–380, AG–1478, дакомитиниб /PF299804, OSI–420/дезметил эрлотиниб, AZD8931, AEE788, пелитиниб/EKB–569, CUDC–101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG–490, XL647, PD153035 или BMS–599626). В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой эрлотиниб. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой гефитиниб. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой лапатиниб. В вариантах осуществления изобретения противораковый агент представляет собой панитумумаб.

Способы модуляции активности

[0399] В аспекте предоставлен способ снижения уровня активности белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), включающий приведение в контакт белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с соединением, описанным в данном документе (включенным в варианты осуществления изобретения, примеры, фигуры и таблицы). В некоторых вариантах осуществления изобретения активность белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет его ГТФ–азную активность, нуклеотидный обмен, дифференциальное связывание GDP или GTP, связывание эффекторного белка, активацию эффекторного белка, связывание фактора обмена гуанина (GEF), GEF–облегченный обмен нуклеотидов, высвобождение фосфатов, высвобождение нуклеотидов, связывание нуклеотидов, подклеточную локализацию K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), посттрансляционную обработку K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), посттрансляционные модификации K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), пренилирование или ГТФ связанный K–Ras сигнальный путь (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения активность белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой его ГТФ–азную активность, нуклеотидный обмен, связывание эффекторного белка, активацию эффекторного белка, связывание фактора обмена гуанина (GEF), GEF–облегченный обмен нуклеотидов, высвобождение фосфатов, высвобождение нуклеотидов, связывание нуклеотидов или активность ГТФ связанного K–Ras сигнального пути (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения активность белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой активность сигнального пути, активированного ГТФ связью K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (т. е. способ снижает активность сигнального пути, активированного ГТФ связью K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения модулирование

представляет собой повышающуюся активность белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения модулирование представляет собой снижающуюся активность белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой белок K–Ras человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras человека включает мутацию G12C. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras человека включает мутацию G12V. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras человека включает мутацию G12S. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras человека включает мутацию G12D. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras человека включает мутацию G13C. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras человека включает мутацию G13D. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras представляет собой белок K–Ras4A человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras представляет собой белок K–Ras4B человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой мутант белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой активированный белок K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) находится в биологической клетке (например, раковой клетке). В некоторых вариантах осуществления изобретения биологическая клетка является частью организма. В некоторых вариантах осуществления способа модулирования активности белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), включающего приведение в контакт белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с эффективным количеством соединения, описанного в данном документе (включенного в варианты осуществления изобретения, примеры, фигуры и таблицы) соединение является менее эффективным при модулировании активности белка H–Ras (например, по сравнению с уровнем модулирования K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)). В некоторых вариантах осуществления способа соединение модулирует активность K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) по меньшей мере в два раза больше, чем оно модулирует активность H–Ras. В некоторых вариантах осуществления способа соединение модулирует активность K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) по меньшей мере в пять раз больше, чем оно модулирует активность H–Ras. В некоторых вариантах осуществления способа соединение модулирует активность K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) по меньшей мере в десять раз больше, чем оно модулирует активность H–Ras. В некоторых вариантах осуществления способа соединение модулирует активность K–Ras (например, K–Ras 4A

человека и/или K–Ras 4B человека) по меньшей мере в пятьдесять раз больше, чем оно модулирует активность H–Ras. В некоторых вариантах осуществления способа модулирования активности белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), включающего приведение в контакт белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с эффективным количеством соединения, описанного в данном документе (включая варианты осуществления изобретения, примеры, фигуры и таблицы) соединение является менее эффективным при модулировании активности белка N–Ras. В некоторых вариантах осуществления способа соединение модулирует активность K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) по меньшей мере в два раза больше, чем оно модулирует активность N–Ras. В некоторых вариантах осуществления способа соединение модулирует активность K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) по меньшей мере в пять раз больше, чем оно модулирует активность N–Ras. В некоторых вариантах осуществления способа соединение модулирует активность K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) по меньшей мере в десять раз больше, чем оно модулирует активность N–Ras. В некоторых вариантах осуществления способа соединение модулирует активность K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) по меньшей мере в пятьдесят раз больше, чем оно модулирует активность N–Ras. В вариантах осуществления изобретения соединение приводят в контакт с аминокислотой K–Ras, соответствующей H95 K–Ras человека (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В вариантах осуществления изобретения соединение ковалентно связывается с аминокислотой K–Ras, соответствующей H95 K–Ras человека (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В вариантах осуществления изобретения соединение приводят в контакт с H95 K–Ras 4A человека. В вариантах осуществления изобретения соединение приводят в контакт с H95 K–Ras 4B человека. В вариантах осуществления изобретения соединение приводят в контакт с H95как K–Ras 4A человека, так и K–Ras 4B человека. В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует активность K–Ras 4A человека. В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует активность K–Ras 4B человека. В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует активность как K–Ras 4A человека, так и K–Ras 4B человека. В вариантах осуществления изобретения соединение способен ингибировать активность K–Ras 4A человека. В вариантах осуществления изобретения соединение способен ингибировать активность K–Ras 4B человека. В вариантах осуществления изобретения соединение способен ингибировать активность как K–Ras 4A человека, так и K–Ras 4B человека. В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), связывающийся со вторым белком. В вариантах осуществления изобретения, соединение ингибирует связывание K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) со вторым белком и не ингибирует ГТФ–азную активность K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, собственная ГТФ–азная активность). В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует

K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) активность нисходящего сигнального пути, активируемую ГТФ–связанным K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В вариантах осуществления изобретения соединение ингибирует K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) активность нисходящего сигнального пути, активируемую ГТФ–связанным K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) и не ингибирует K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) ГТФ–азную активность (например, собственную ГТФ–азную активность). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает ГТФ связывание K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с белком (например, эффектор или компонент нисходящего сигнального пути) и не ингибирует K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) ГТФ–азную активность (например, собственную ГТФ–азную активность).

[0400] В другом аспекте предложен способ модуляции белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). Способ, включающий приведение в контакт белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) с эффективным количеством соединения, описанного в данном документе (включенного в варианты осуществления изобретения, примеры, фигуры и таблицы). В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) модулируют (например, inhibited relative to absence of the compound) в подклеточной локализаци K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), посттрансляционном процессинге K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), посттрансляционных модификациях K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) или опосредованном ГТФ связью сигнальном пути K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения модулирование представляет собой повышающийся посттрансляционный процессинг или модификации белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения модулирование представляет собой снижающийся посттрансляционный процессинг или модификации белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой белок K–Ras человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения человеческий белок K–Ras содержит мутацию G12C. В некоторых вариантах осуществления изобретения человеческий белок K–Ras содержит мутацию G12V. В некоторых вариантах осуществления изобретения человеческий белок K–Ras содержит мутацию G12S. В некоторых вариантах осуществления изобретения человеческий белок K–Ras содержит мутацию G12D. В некоторых вариантах осуществления изобретения человеческий белок K–Ras содержит мутацию G13C. В некоторых вариантах осуществления изобретения человеческий белок K–Ras содержит мутацию G13D. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras представляет собой белок K–Ras4A человека. В некоторых вариантах

осуществления изобретения белок K–Ras представляет собой белок K–Ras4B человека. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой мутант белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) представляет собой активированный белок K–Ras. В некоторых вариантах осуществления изобретения белок K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) находится в биологической клетке. В некоторых вариантах осуществления изобретения биологическая клетка является частью организма. В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в данном документе) модулирует стабильность белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека). В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в данном документе) снижает стабильность белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в данном документе) повышает скорость белковой деградации белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) относительно отсутствия соединения.

[0401] В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в данном документе) приводят в контакт с аминокислотой, соответствующей His95 в K–Ras (например, K–Ras 4A человека (SEQ ID NO:4) и/или K–Ras 4B человека (SEQ ID NO:5). В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в данном документе) вступает в реакцию с His95 в K–Ras (например, K–Ras 4A человека (SEQ ID NO:4) и/или K–Ras 4B человека (SEQ ID NO:5). В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в данном документе) ковалентно связывается с аминокислотой, соответствующей His95 в K–Ras (например, K–Ras 4A человека (SEQ ID NO:4) и/или K–Ras 4B человека (SEQ ID NO:5). В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в данном документе) вступает в реакцию с образованием ковалентной связи с His95 в K–Ras (например, K–Ras 4A человека (SEQ ID NO:4) и/или K–Ras 4B человека (SEQ ID NO:5). В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в данном документе) способно связываться с аминокислотой, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека (SEQ ID NO:4) и/или K–Ras 4B человека (SEQ ID NO:5). В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в данном документе) способно вступать в реакцию с His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека (SEQ ID NO:4) и/или K–Ras 4B человека (SEQ ID NO:5).

[0402] В вариантах осуществления изобретения соединение (например соединение, описанное в данном документе) связывается с аминокислотой, соответствующей His95 в белке K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), когда Cys185 белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека (SEQ ID NO:4) и/или K–Ras 4B человека (SEQ

ID NO:5) (или аминокислота, соответствующая Cys185 K–Ras 4B, SEQ ID NO:5) ковалентно модифицирована (например, пренилирована, фарнезилирована). В вариантах осуществления изобретения соединение (например, соединение, описанное в данном документе) связывается с аминокислотой, соответствующей H95 в белке K–Ras (например, K–Ras 4A (SEQ ID NO:4) человека и/или K–Ras 4B человека (SEQ ID NO:5) после синтеза белка, когда Cys185 (или аминокислота, соответствующая Cys185 K–Ras 4B SEQ ID NO:5) белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека (SEQ ID NO:4) и/или K–Ras 4B человека (SEQ ID NO:5) не была ковалентно модифицирована (например, пренилирована, фарнезилирована).

[0403] В вариантах осуществления изобретения соединение препятствует продуктивному сворачиванию белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение повышает неправильное сворачивание белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение повышает разворачивание белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение повышает деградацию белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение снижает ГТФ–связывание с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение снижает высвобождение ГДФ белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение снижает взаимодействие второго белка

(например, компонента пути, эффектора) с K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение снижает пренилирование (например, фарнезилирование, геранилгеранилирование) белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение снижает деградацию белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение стабилизирует определенную конформацию белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение стабилизирует одну из конформаций белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения. В вариантах осуществления изобретения соединение стабилизирует белковую гибкость белка K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека) (например, путем связывания с белком K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 K–Ras (например, K–Ras 4A человека и/или K–Ras 4B человека)) относительно отсутствия соединения.

[0404] В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень функции K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клетке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за по меньшей мере менее чем около 1 часа (например, менее чем около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 или 50 минут). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает

(например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень функции K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клетке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за по меньшей мере менее чем 1 час (например, менее чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40 или 50 минут). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень функции K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клетке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за менее чем около 1 день (например, менее чем около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 часа). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень функции K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клетке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за менее чем 1 день (например, менее чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 или 23 часа). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень функции K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клетке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за менее чем около 1 месяц (например, менее чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 дней). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень функции K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клетке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за по меньшей мере 1 месяц (например, менее чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30

дней). В вариантах осуществления изобретения соединение связывается с K–Ras (например, только K–Ras 4B, только K–Ras 4A или как K–Ras 4A, так и K–Ras 4B). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень функции K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клеточном (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) белке, путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за по меньшей мере 48 часов (например, менее чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 часов). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клеточном белке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за по меньшей мере 48 часов (например, менее чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47 или 48 часов). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень функции K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клеточном белке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за по меньшей мере 72 часов (например, менее чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71 или 72 часов). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень белка K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клеточном белке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за по меньшей мере 72 часов (например, менее чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67,

68, 69, 70, 71 или 72 часов). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень функции K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клеточном белке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за по меньшей мере 100 часов (например, менее чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71,72, 73,74, 75,76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 часов). В вариантах осуществления изобретения соединение снижает (например, на по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 или 99%) уровень белка K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B) в клеточном белке (например, путем связывания с K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B), путем приведения в контакт аминокислоты, соответствующей His95 в K–Ras (например, человеческий K–Ras 4A и/или человеческий K–Ras 4B)) относительно отсутствия данного соединения, за по меньшей мере 100 часов (например, менее чем 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71,72, 73,74, 75,76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 или 100 часов).

Примеры

[0405] Разработка низкомолекулярных ингибиторов, которые непосредственно нацелены на Ras, крайне желательна, но оказалась серьезной проблемой. Все изоформы белка Ras (HRas, NRas и KRas) играют существенную роль в нормальных клетках. Следовательно, одно желательное Ras–нацеленное лекарственное средство специфически нацелено на онкогенную форму белка. Однако нацеливание на K–Ras (без различия между диким типом и мутантным белком) может быть эффективным подходом, поскольку все изоформы избыточны в нормальных тканях, и устранение одной из них, как ожидается, будет терпимым.

[0406] Недавно мы обнаружили, что гистидин 95 (H95) в KRas – остаток, который ранее не рассматривался как потенциальная лекарственная мишень в KRas, мог быть ковалентно модифицирован электрофилами. Важность данного открытия заключается в том, что H95 является уникальным для KRas (Q в HRas и L в NRas, Фиг. 1). Это создает возможность для непосредственного нацеливания лекарственных средств на данном уникальном сайте. Более того, нацеливание на H95, как это происходит в G–домене, повлияет как на Kras4A, так и на 4B сплайс–варианты KRas. Ковалентно (например, необратимо) модифицированный белок KRas может быть отправлен на деградацию или –

поскольку H95 находится в спирали 3 вблизи переключателя II – данная модификация может ухудшить связывание эффектора (ов). С тех пор мы использовали мутантный белок H95C и дисульфидное заякоривание, чтобы найти фрагменты малых молекул, которые связываются в данном месте. Данные исследования привели к открытию двух хит–серий с очевидным соотношением структура–активность (SAR): триазолы и фенилацетамиды. Используя итеративный подход мы продолжили функционализацию избранных хитов с неподдающимися изменению электрофильными группами. Один из указанных необратимых электрофилов – триазол с эпоксидным фрагментом, задерживал рост KRas–управляемых эмбриональных фибробластов мыши (MEF), но не BRAF–управляемых MEF. Данное соединение (FNL–0012) ковалентно модифицировало белок H95C KRas; однако вызывало минимальную модификацию C185 в белке KRas WT и не модифицировало белок FMe–KRas in vitro. В клеточной культуре это соединение вызывало остановку роста в течение 24 часов и снижение фосфорилирования MEK через 1 час после обработки, как в KRas MEF, так и в клеточных линиях рака поджелудочной железы, но не в BRAF MEF. Данное соединение может функционировать посредством нековалентного связывания с белком KRas. Для исследования роли эпоксидного кислорода было приготовлено циклопропильное контрольное соединение. Данный аналог не вызывал задержки роста или каких–либо нарушений в передаче сигналов MAPK. FNL–0012 может связывать нековалентно KRas благодаря H–связывающему взаимодействию между эпоксидным кислородом и боковой цепью H95. FNL–0012 может связываться в кармане рядом с H95, влияя на связывание Switch2/эффектора (ов) с KRas.

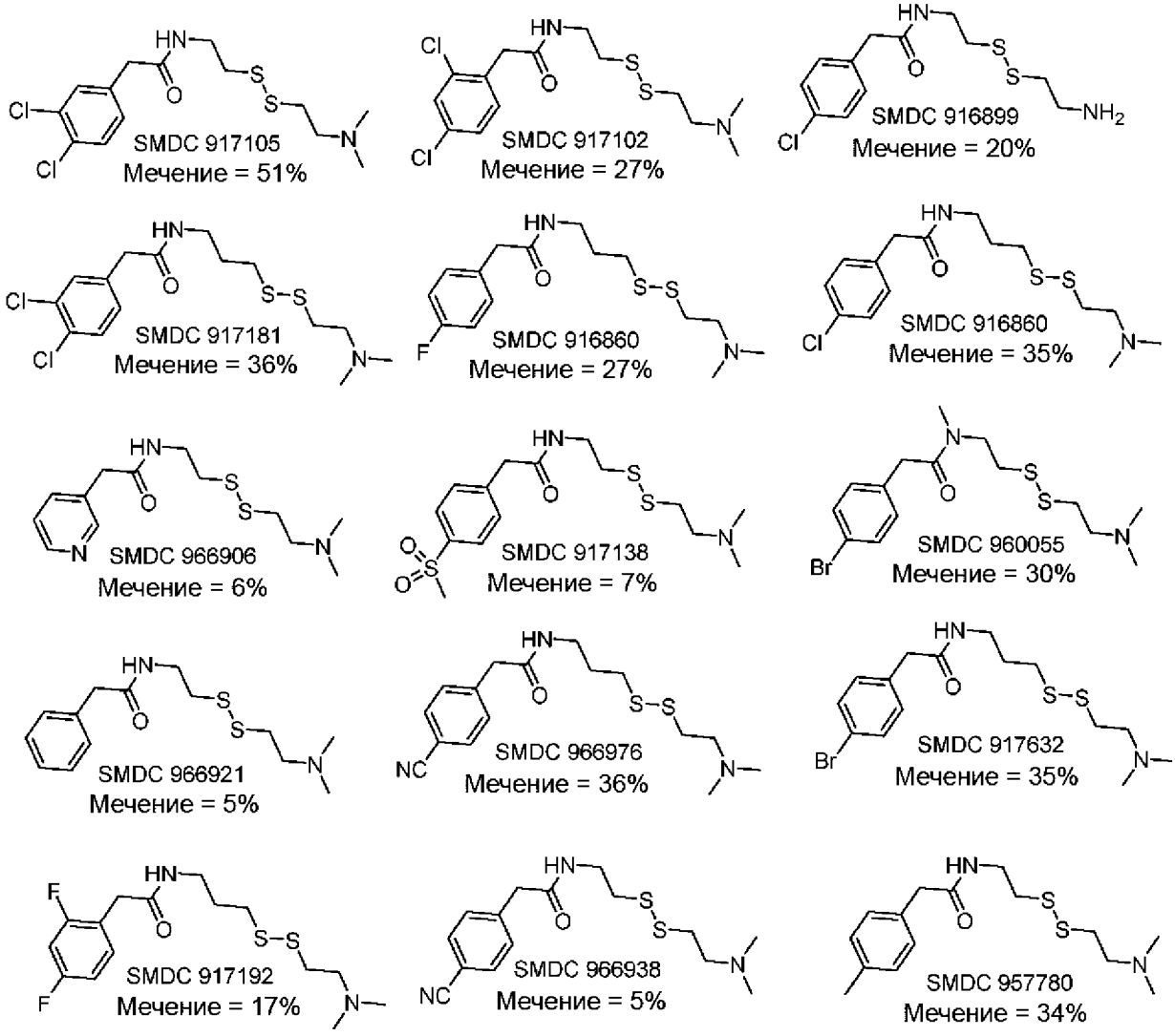
ПРИМЕР 1. ЗАЯКОРЕВАЮЩИЙ СКРИНИНГ

[0407] Дисульфидное заякоревание представляет собой сайт–ориентированный подход к обнаружению лекарственного средства на основе фрагментов, который позволяет проводить скрининг дисульфид–содержащих фрагментов с низким сродством по отношению к нативному или введенному остатку цистеина целевого белка. Связывание фрагментов является обратимым и может быть настроено так, чтобы способствовать обнаружению только самых сильных связанных фрагментов путем использования увеличивающихся концентраций восстановителя (обычно β–мекаптоэтанола). Это связывание обусловлено не только реакционной способностью; на него влияют взаимодействия белок/лиганд и оно не зависит от pKa или поверхностного воздействия. Связанные фрагменты обнаруживают с помощью масс–спектрометрии и обеспечивают процесс обнаружения лекарственного средства.

[0408] Для специфического нацеливания на H95 мы генерировали мутантный белок Kras4b H95C (1–169) и использовали его (нагруженный GppNHp) для поиска соединений, которые могут связываться с активными KRas в непосредственной близости от H95. В Калифорнийском университете в Сан–Франциско мы провели заякоревающий скрининг библиотеки дисульфидсодержащих фрагментов. Первоначальный скрининг состоял из > 1600 фрагментов и привел к некоторому числу хитов. Мы выбрали 52 соединения, представляющих данный набор данных, для дальнейшей оценки в скрининге доза–ответ.

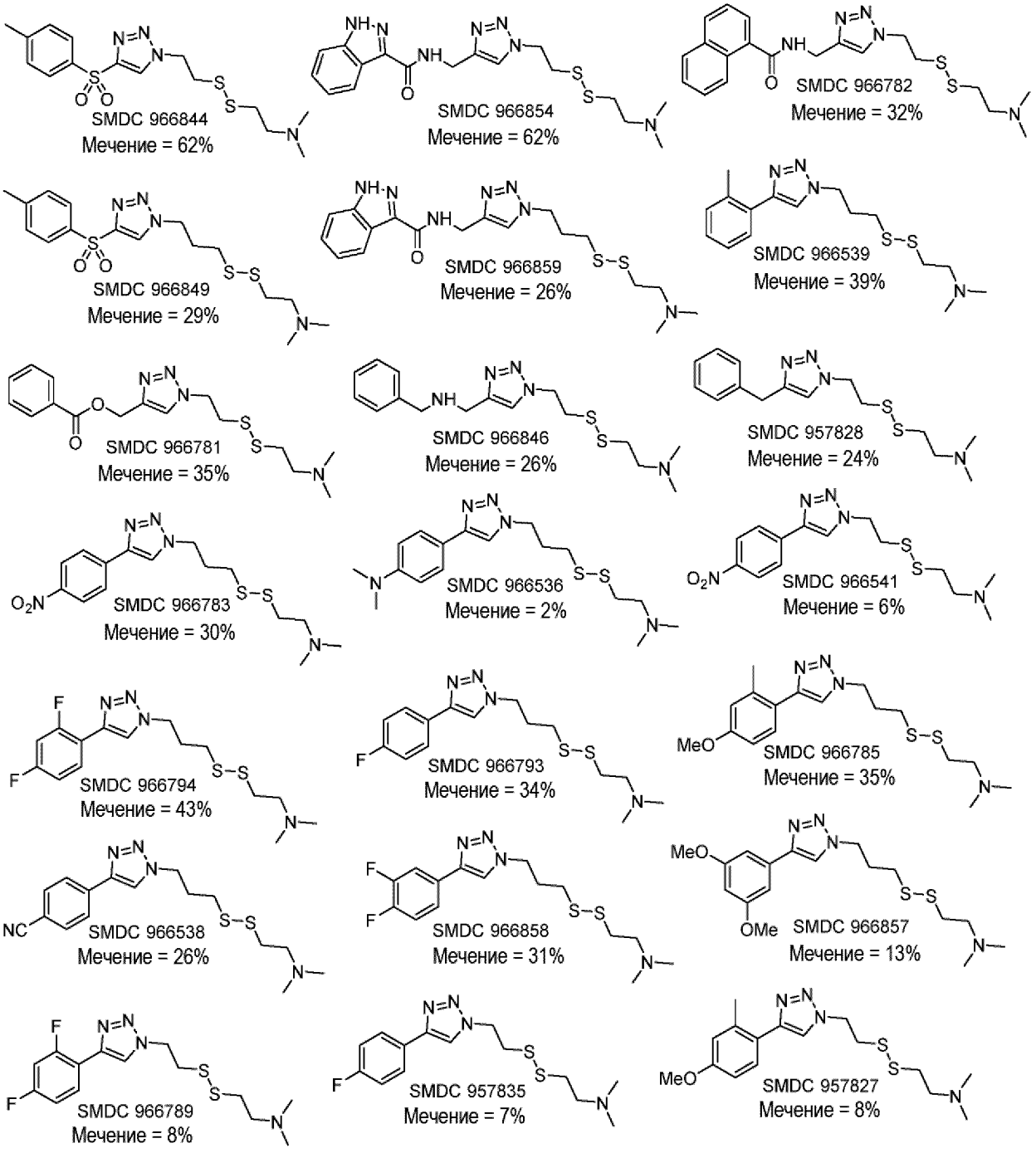
ПРИМЕР 2. СОЕДИНЕНИЯ, В ТОМ ЧИСЛЕ ФЕНИЛАЦЕТАМИД

[0409]



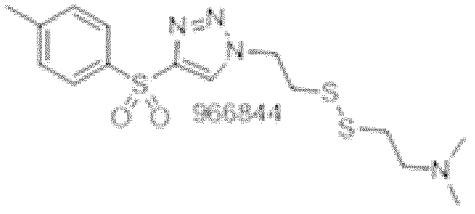
ПРИМЕР 3. СОЕДИНЕНИЯ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ ТРИАЗОЛ

[0410]

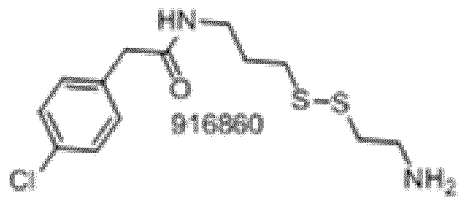


ПРИМЕР 4. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЯЗЫВАЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

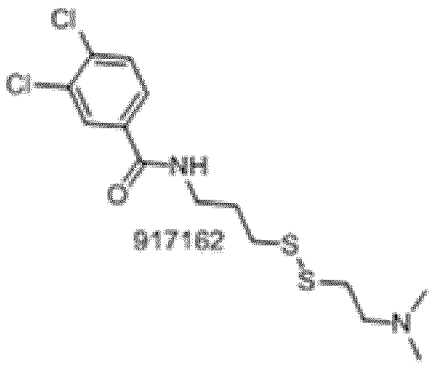
[0411]



,

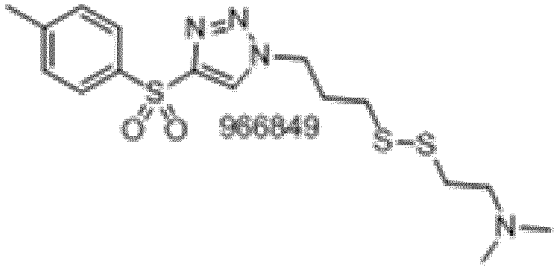


,



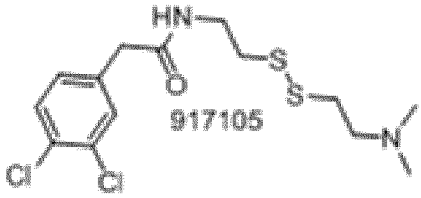
917162

,



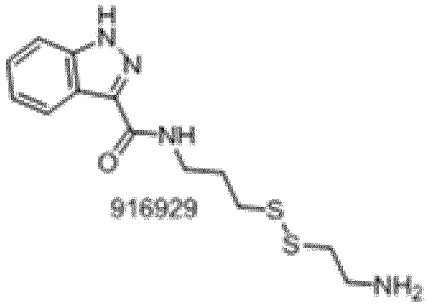
966849

,



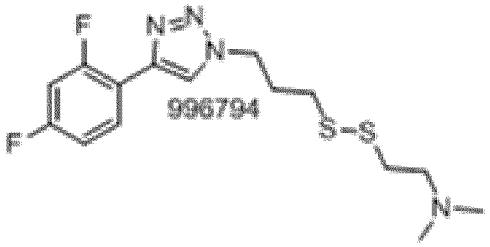
917105

,



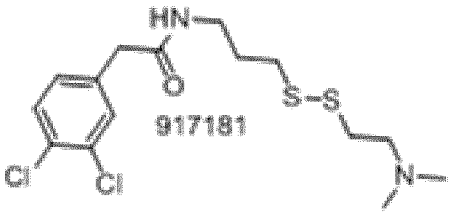
916929

,



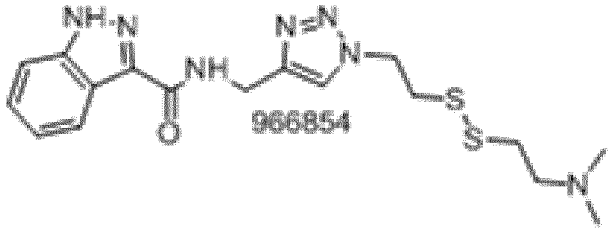
996794

,



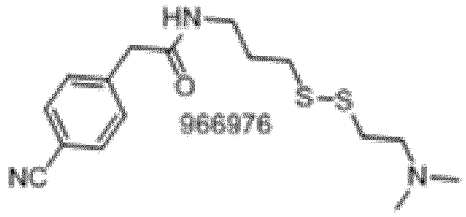
917181

,



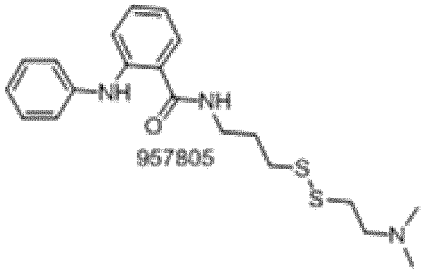
966854

,



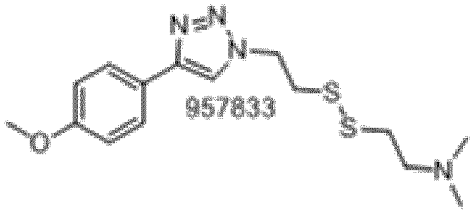
966976

,



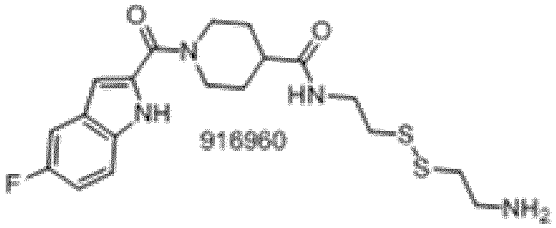
957805

,



957833

,



916960

.

ПРИМЕР 5. МОДИФИКАЦИЯ ДИСУЛЬФИДНЫХ ФРАГМЕНТОВ В АЛЬТЕРНАТИВНЫЕ ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫЕ ФРАГМЕНТЫ

[0412] Усилия в области химии были сосредоточены на функционализации выбранных хитов с помощью электрофильных (например, необратимых) фрагментов (Фиг. 5). Данные ковалентные соединения первоначально были подвергнуты скринингу на аффинность связывания с K–Ras с использованием масс–спектрометрии/биофизических/биохимических методов, за которыми следовали клеточные эксперименты. Мы модифицировали 966844, 966854 и 917105 тетрафторфеноксиметилкетоновый электрофильный фрагмент для генерации ковалентных аналогов исходных хитов (Фиг. 5), затем исследовали замены линкерной группы (Фиг. 5), и введение альтернативных электрофилов (Фиг. 5).

ПРИМЕР 6. БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОХАРАКТЕРИЗОВАНИЕ

[0413] Мы использовали фибробласты эмбрионов мыши (MEF), которые были спасены KRas4b G12D или BRAF V600E, которые необходимы для пролиферации данных клеток (Drosten et al. журнал EMBO, 2010). Ингибирование пути KRas/MAPK в данных клетках приводит к задержке роста, что делает эти MEF, управляемые KRas или BRAF, пригодным инструментом для обнаружения Ras–лекарств.

[0414] Соединение FNL–0012 (эпоксидное производное 966844) продемонстрировало дозозависимую задержку роста в MEF KRAS4b G12D без признаков токсичности, что указывает на прямое ингибирующее действие на KRAS. Задержку роста наблюдали в течение 24 ч после начала лечения (Фиг. 8A), и она очень четко зависела от дозы через 45 ч, без токсичности до 50 мкМ (Фиг. 8C). Снижение уровня KRas наблюдали через 45 ч лечения, но не в течение 24 ч.

[0415] Затем мы обрабатывали клетки карциномы поджелудочной железы HupT4 с помощью FNL–0012 и FNL–0010 – эпоксидного производного фрагмента 917105 в течение 24 ч. FNL–0012 остановил рост данных клеток в течение 24 ч, более слабое связующее (на основе данных доза–ответ при заякоревающем скрининге) FNL–0010 не влиял на пролиферацию клеток в данном анализе (Фиг. 8F). Анализ передачи сигналов MAPK в HupT4 выявил подавление P–MEK и меньшее удлинение P–Erk через 24 ч после обработки FNL–0012, но не FNL–0010 в данном анализе (Фиг. 7E).

ПРИМЕР 7. КОВАЛЕНТНАЯ МОДИФИКАЦИЯ K–RAS

[0416] Как FNL–0012, так и FNL–0010 не метили полностью обработанные (фарнезилированные и карбоксиметилированные KRas (FMe–KRas) (анализ MALDI–TOF), и при взаимодействии с полноразмерным белком KRas 1–188 минимальную модификацию C185 с помощью FNL–0012 наблюдали через 24 ч (Фиг. 9). Данный уровень модификации слишком мал, чтобы оправдать степень задержки роста, наблюдаемой у MEF в течение 24 ч после обработки данным соединением.

[0417] Затем мы ввели все три синтезированных эпоксида (структуры, изображенные на Фиг. 10A) в реакцию KRas H95C (1–169), чтобы исследовать реакционную способность в данном сайте. Все три соединения ковалентно помечены C95, но уровень модификации данного цистеина производными двух сильно связывающих фрагментов из заякоревающего скринига (FNL–0012 и –0030) был значительно выше

(Фиг. 10B) чем у более слабого связующего FNL–0010.

ПРИМЕР 8. ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ БИОЛОГИЧЕСКОЕ ОХАРАКТЕРИЗОВАНИЕ

[0418] Производные FNL–0012, проиллюстрированые на Фиг. 11A, были синтезированы для использования в качестве контроля в биохимических и клеточных экспериментах: тетрагидрофуран (FNL–0036), циклопропил (FNL–0037), и оксетан (FNL–0038). Клетки карциномы поджелудочной железы HupT4, обработанные FNL–0012 или вышеуказанными контрольными соединениями, реагировали с задержкой пролиферации только на FNL–0012 (Фиг. 11B. Наблюдали снижение передачи сигналов MAPK с помощью FNL–0012 только через 24 часа, а передачи сигналов белка KRas и MAPK через 72 часа (Фиг. 11C).

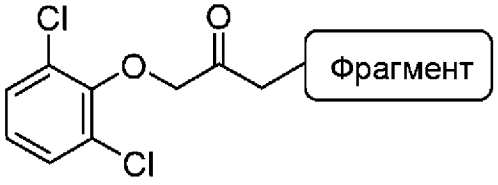
ПРИМЕР 9. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В BRAF V600E, RAS–НЕЗАВИСИМЫХ КЛЕТКАХ

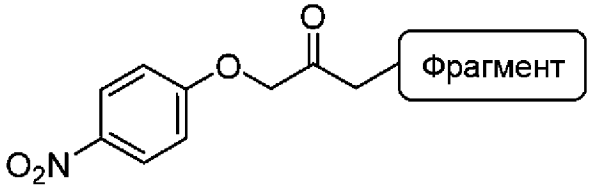
[0419] Мы исследовали эффекты FNL–0012 в MEF, управляемых BRAF V600E, которые не зависят от Ras. FNL–0012 не вызывал задержку пролиферации BRAF V600E MEF и снижение фосфорилирования MEK (Фиг. 12A–12B).

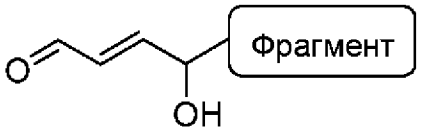
ПРИМЕР 10. ПРОДОЛЖАЮЩИЕСЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ДЕРИВАТИЗАЦИИ СОЕДИНЕНИЙ

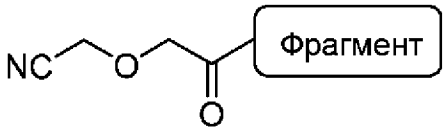
[0420] Мы исследуем альтернативные электрофилы и разрабатываем гистидин–специфическую головку. Для этой цели были созданы клеточные линии MEF, экспрессирующие Kras H95Q. Мы будем использовать эти две пары MEF Kras: G12D по отношению к G12D/H95Q и WT по отношению к WT/H95Q для исследования эффективности соединений против K–ras и специфичности связывания H95.

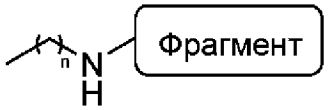








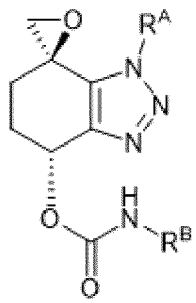


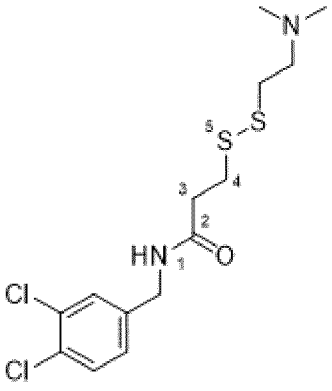


n = 0, 1

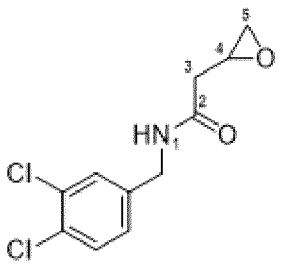
R = Et, ^{t}Bu, Ph
X = NH или O

[0421] Фумагиллин–подобные спироэпокситриазолы необратимо ингибируют метинонина аминопептидат 2 (MetAP2) с мощной клеточной активностью посредством ковалентной модификации His231 (Morgen et al. 2016 (DOI: 10.1021/acschembio.5b00755), включенный в данный документ посредством ссылки во всех отношениях). В настоящее время предпринимаются усилия по включению подобных электрофилов в соединения, описанные в данном документе, которые специально нацелены на Kras H95.

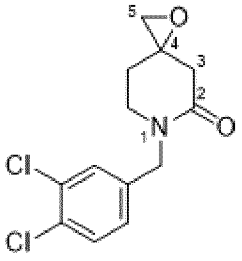


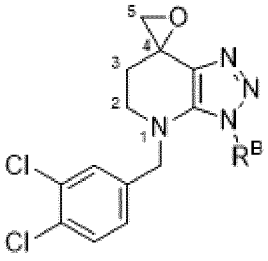


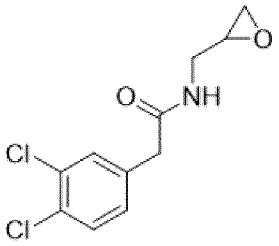
SMDC 917105



FNL-0010

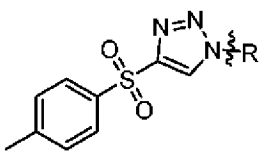




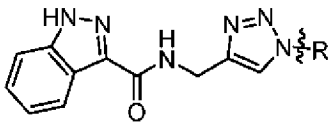


FNL-0010

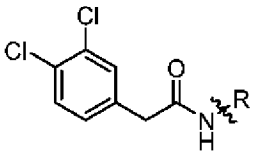
[0422] Для дальнейшего исследования роли эпоксидной группы в ингибировании K–Ras мы синтезируем ряд аналогов FNL–0010, –0012 и –0030. Первоначально мы изучаем влияние стерических препятствий на связывание эпоксида. Мы также изучаем ряд гетероциклических соединений с целью имитации предполагаемого взаимодействия путем образования H–связи эпоксидного кислорода с H95. Наконец, мы исследуем альтернативные электрофильные группы для ковалентной модификации H95.



1



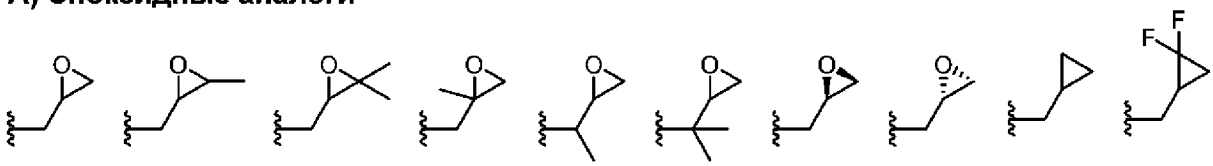
2



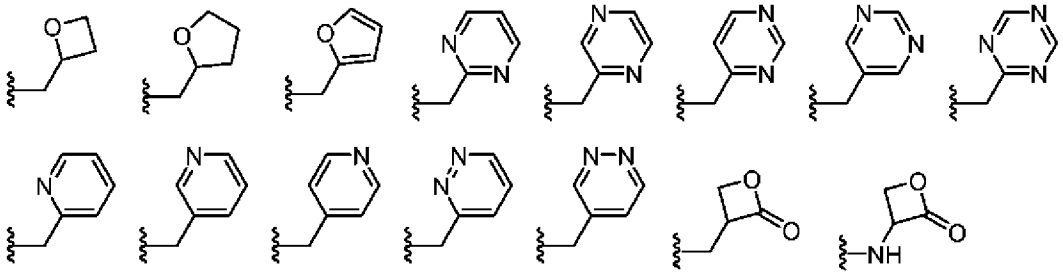
3

R =

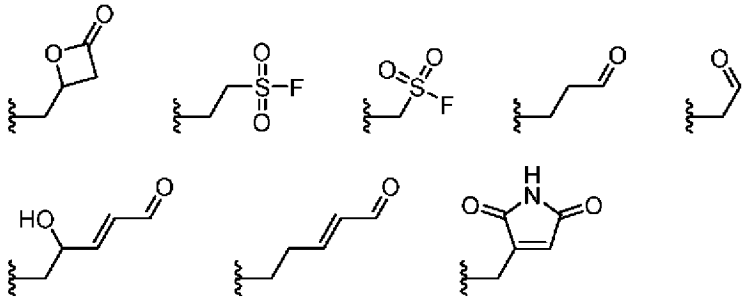
A) Эпоксидные аналоги



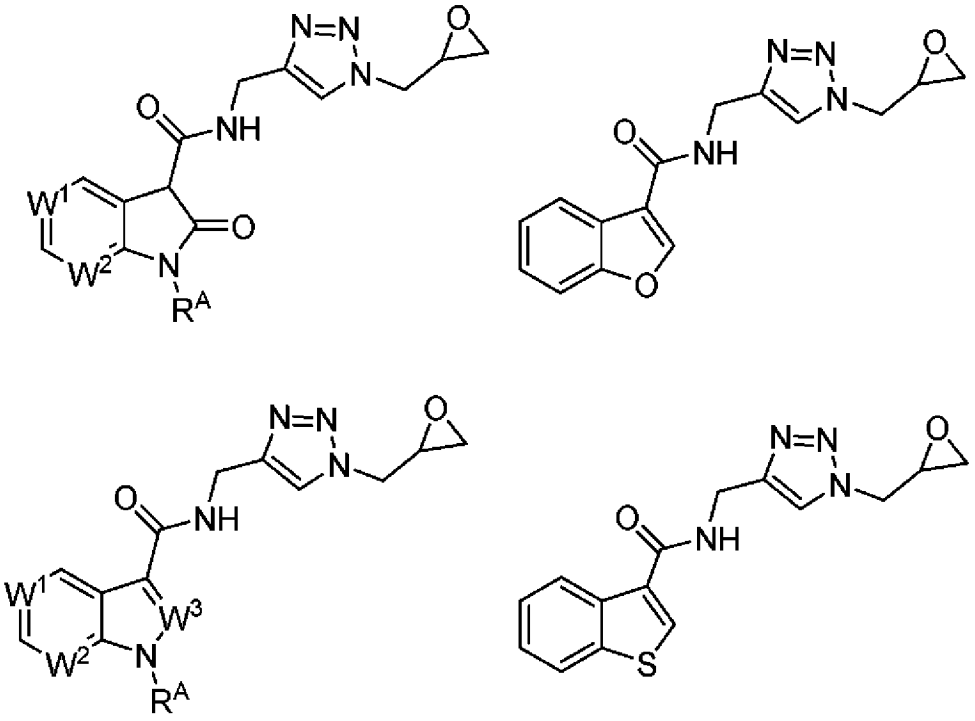
B) Альтернативные гетероциклы



C) Альтернативные электрофилы



[0423] Мы исследуем производные соединения FNL–0030.



R^A = H, Алкил
W^3 = N, CH
W^2 = CH, N
W^1 = CH, N

ПРИМЕР 11: ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ IN VITRO ОХАРАКТЕРИЗАЦИЯ

[0424] В эксперименте, подобном Примеру 6, клеточная линия рака поджелудочной железы HupT4, несущая мутацию KRAS G12V и считающаяся зависимой от RAS, показала задержку пролиферации и дозозависимое снижение уровня KRAS и передачи сигналов MAPK, связанные с обработкой FNL–0012 (Фиг. 13).

ПРИМЕР 12: ОХАРАКТЕРИЗАЦИЯ ВЫБРАННЫХ ЭНАНТИОМЕРОВ

[0425] Синтезировали индивидуальные энантиомеры FNL–0012, соединения FNL–0042 (S) и FNL–0044 (R), далее соответствующие индивидуальные энантиомеры FNL–0030, соединения FNL–0043 (S) и FNL–0045 (R) (Фиг. 14A). Данные энантиомеры исследовали с помощью времяпролетной масс–спектрометрии с матрично–активированной лазерной десорбцией/ионизацией (MALDI–TOF MS), используя KRAS4b (1–169) H95C, а также клеточные анализы. Уровень ковалентной модификации KRAS4b H95C был значительно выше у (R) энантиомера по сравнению с его (S) антиподом (Фиг. 14B. Это также передавалось и на антипролиферативную активность (R) изомеров, причем (S) неактивен (Фиг. 14C).

ПРИМЕР 13: АНАЛОГИ FNL–0045

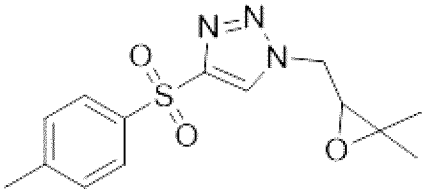
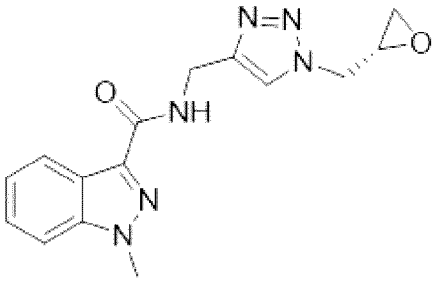
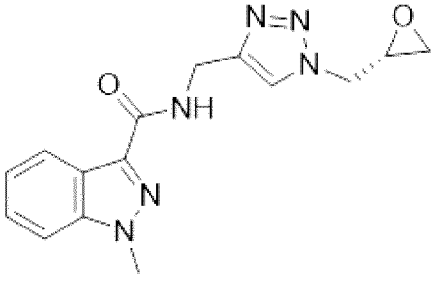
[0426] Синтезировали и исследовали аналоги соединения FNL–0045 (Фиг. 15A). Замещение метилом, превращающее имидазол в индол, повышало стабильность соединения и предотвращало образование димера. На Фиг. 15B демонстрирует, что

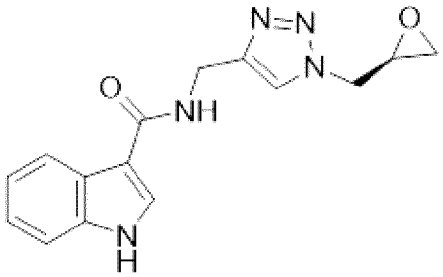
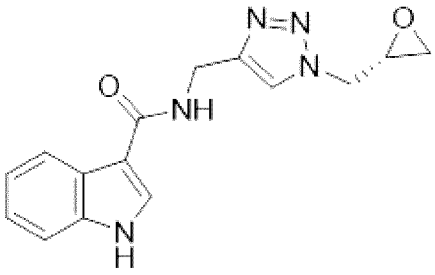
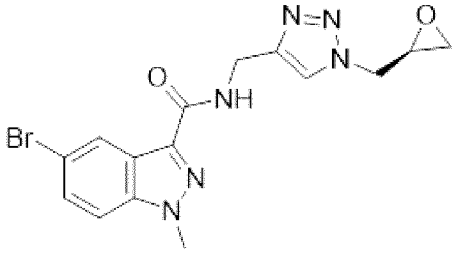
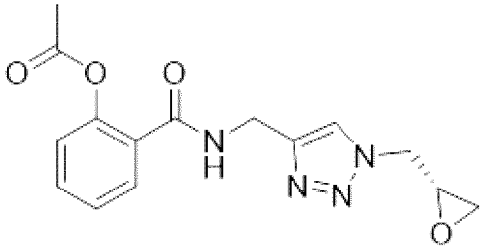
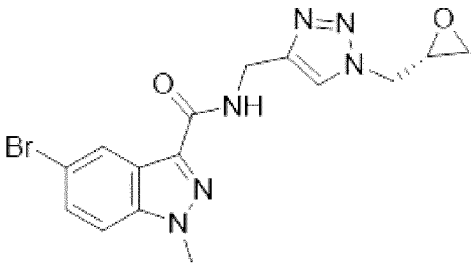
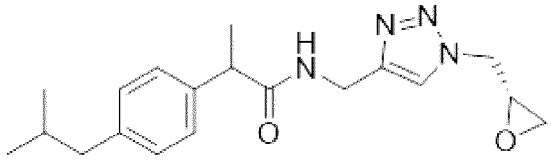
соединение FNL–0088 (R энантиомер) выгодно отличается в анализе пролиферации от (S) энантиомера, соединения FNL–0090.

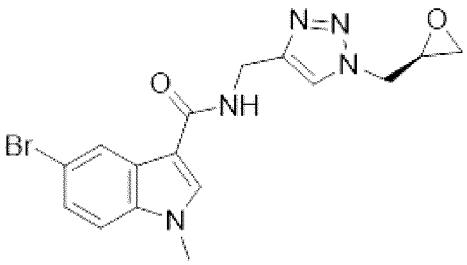
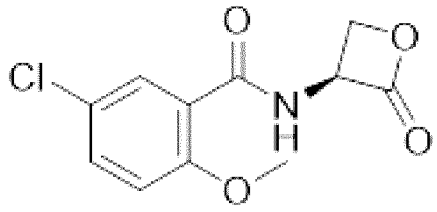
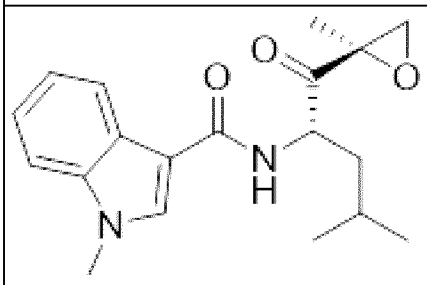
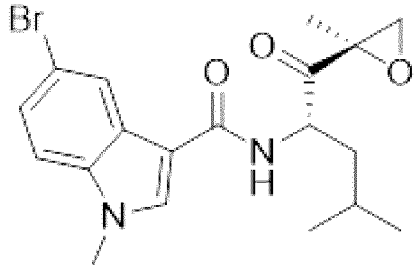
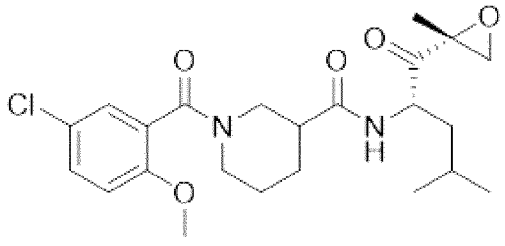
ПРИМЕР 14: ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

[0427] Таблица 1 представляет собой таблицу, суммирующую уровни ковалентного мечения для C95, проанализированные с помощью MALDI–TOF MS для ряда синтезированных соединений. Рекомбинантный белок KRAS4b H95C/C118S использовали в нагруженной ГДФ (неактивной) форме или проводили обмен нуклеотидов, как описано в разделе «Экспериментальная часть» ниже. Оба вида, ГДФ или негидролизуемый аналог загруженного ГТФ – GppNHp–нагруженный KRAS4b H95C/C118S, затем подвергали взаимодействию с панелью эпоксидов и анализировали с помощью MALDI–TOF MS для оценки уровня ковалентной модификации с C95 через 3 ч, 6 ч или 24 ч инкубации с белком. Все R изомеры показывают повышенную активность по сравнению с S изомерами. Белок в состоянии ГДФ демонстрирует более высокий уровень ковалентной модификации, чем белок, загруженный GppNHp.

[0428] Таблица 1.

	GDP			**GppNHp**		
Соединение	**3 ч**	**6 ч**	**24 ч**	**3 ч**	**6 ч**	**24 ч**
 FNL–0058	0	0	0	0	0	0
 FNL–0088	3	9	38	0	3	13
 FNL–0090	0	0	0	0	0	0

 FNL–0092	7	18	72	2	4	25
 FNL–0112	0	5	31	0	2	11
 FNL–0119	23	52	96	0	4	19
 FNL–0120	5	12	45	2	3	14
 FNL–0121	3	10	49	0	2	10
	36	73	98	0	2	17

FNL–0126						
 FNL–0139	19	42	91	3	4	22
 FNL–0173	87	91	89	76	81	78
 FNL–0178	0	0	0	0	0	0
 FNL–0179	0	0	0	0	0	0
 FNL–0194	0	0	0	0	0	0

ПРИМЕР 15: АНАЛИЗЫ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК

[0429] Жизнеспособность клеток в присутствии соединений (обсуждаемых в примерах выше) измеряли с использованием CellTiter–Glo (Promega). Клетки высевали в 384–луночные планшеты с черными стенками (Greiner, 781091) с плотностями в

соответствии с их временем удвоения (для MEF обычно 1000 клеток/лунка в 20 мкл), используя Multidrop Combi Reagent Dispenser (Thermo). Затем их инкубировали в течение ночи при 37 °C в увлажненной атмосфере 5% CO_2 до прибавления соединения.

[0430] Добавление соединения и диметилсульфоксида (ДМСО) в микропланшеты выполняли с использованием жидкостного манипулятора Access Laboratory Workstation (Labcyte) и Echo 555 (Labcyte). Готовили исходные планшеты с соединениями и ДМСО, и Echo 555 использовали для переноса 50 нл соединения, ДМСО или обоих в соответствующие лунки. Пять мкл полной культуральной среды добавляли во все лунки микропланшета после добавления соединения. Самая высокая конечная концентрация в каждом анализе составляла 100 мкМ или 50 мкМ с 7–12 разведениями. Конечная концентрация ДМСО во всех лунках составляла 0,2%.

[0431] Клетки инкубировали с соединениями в течение 72 часов. Все условия были выполнены в трех экземплярах, и эксперименты выполнены по меньшей мере трижды. Уровни клеточного АТФ (показатель количества клеток) определяли с помощью люминесцентного анализа CellTiter–Glo (CTG, Promega G7573) с использованием EnVision Plate Reader(PerkinElmer).

[0432] Данные планшетов были собраны в двух временных точках. Во время добавления лекарственного средства один планшет для каждой клеточной линии без добавленных соединений получал 5 мкл среды и брали для исследования для представления измерения клеточной популяции во время добавления соединения (T0). После 72 ч инкубации планшеты, обработанные соединением, собирали, используя реагент CTG, и считывали люминесценцию, используя EnVision, получая контрольные измерения роста (C) и измерения для хорошей обработки соединением (T72). Ингибирование роста рассчитывали так:

$$\frac{T72 - T0}{C - T0} \times 100$$

Кривые доза–эффект были получены с использованием программного обеспечения Prism 7 (GraphPad).

ПРИМЕР 16: ИММУНОБЛОТ–АНАЛИЗ

[0433] Для иммуноблот–анализа клетки трижды промывали ледяным фосфатно–солевым буфером (PBS), лизировали на льду, охлажденным льдом буфером TNE, дополненным ингибиторами протеазы Halt и ингибиторами фосфатазы (Thermo Scientific), и центрифугировали при 15000g в течение 15 минут, чтобы собрать лизаты целых клеток. Концентрацию белка измеряли с помощью анализа белка BCA (Pierce). Тридцать микрограммов общего белка на образец загружали в 4%–12% градиентные гели NuPAGE Bis–Tris (Life Technologies) и разделяли SDS–PAGE. Белки перенесли на мембраны из поливинилидендифторида (PVDF). Следующие антитела были использованы для иммуноблота: моноклональное мышиное анти–KRAS (Sigma WH0003845M1, клон 3B10–2F2), мышиное анти–RAS (Thermo 1862335), кроличье анти–pERK1/2 (T202/Y204; технология клеточной сигнализации 4370), мышиное анти–ERK1/2 (технология клеточной

сигнализации 4696), кроличье анти–p–MEK1/2 (S217/221; технология клеточной сигнализации 9154), мышиное анти–MEK1/2 (технология клеточной сигнализации 4694), кроличье анти–p–AKT (S473; технология клеточной сигнализации 4060), мышиное анти–AKT (технология клеточной сигнализации 2920). Винкулин (кроличий анти–винкулин, технология клеточной сигнализации 4650) использовали в качестве контроля нагрузки. Первичные антитела были обнаружены с помощью флуоресцентных конъюгированных вторичных антител (LI–COR).

ПРИМЕР 17: ПРОТОКОЛ GPPNHP НУКЛЕОТИДНОГО ОБМЕНА ДЛЯ БЕЛКОВ ГДФ KRAS

[0434] Готовили 150–300 мкМ раствор GDP нагруженного белка в буфере KRAS (20 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 1 мМ $MgCl_2$, 0,05 мМ TCEP, pH 7,3). К нему энергично добавляли 1500 × молярный избыток 1 М сульфата аммония в буфере KRAS и смесь осторожно перемешивали переворачиванием пробирки. Далее был приготовлен 250 мМ раствор GppNHp (150 молярный избыток GppNHp в белке; держите его на льду). К белку пипеткой добавляли 10% приготовленного раствора GppNHp, затем добавляли суспензию щелочной фосфатазы из кишечника теленка на агарозе (Sigma–Aldrich, P0726), чтобы иметь 2 единицы фермента на каждый мг белка. Реакционную смесь инкубировали при комнатной температуре, вращая с донышка на крышку в течение 1 ч 30 мин. Щелочную фосфатазу удаляли на агарозных шариках фильтрованием раствора в новый флакон с использованием фильтрующего шприца Millex–GP. Добавляли оставшийся раствор GppNHp и инкубировали в течение дополнительных 45 минут. В конце обмена белок снова отфильтровали, поместили на лед и очищали на хроматографической системе среднего давления (NGC) (Bio–Rad). Пять соединенных на дорожке колонок для обессоливания (5 × колонки для обессоливания GE Healthcare HiTrap 5 мл, 17–1408–01) использовали с изократическим элюированием буфера KRAS при 4 мл/мин. Элюирование белка контролировали при 280 нм. Концентрацию конечного белка оценивали на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo Fisher) с использованием молярного коэффициента ослабления ε=19685 л· моль$^{-1}$· см$^{-1}$. Качество белка было подтверждено MALDI, а скорость обмена была оценена анализом на основе ВЭЖХ.

ПРИМЕР 18: ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАРКИРОВКИ В ПРОЦЕНТАХ ДЛЯ СОЕДИНЕНИЙ, НАЦЕЛЕННЫХ НА ОСТАТОК 95 KRAS4B ВРЕМЯПРОЛЕТНОЙ МАСС–СПЕКТРОМЕТРИИ С ЛАЗЕРНОЙ ИОНИЗАЦИЕЙ И ДЕСОРБЦИЕЙ ИЗ ЖИДКОЙ МАТРИЦЫ (MALDI–TOF)

[0435] *Белки:* В анализе используются четыре инструментальных белка:

Гуанозин дифосфат (GDP) нагруженный KRAS4b(1–169) H95C/C118S мутант

5'–Гуанилил имидодифосфат (GppNHp) нагруженный KRAS4b(1–169) H95C/C118S мутант

ГДФ нагруженный KRAS4b(1–169) C118S мутант

GppNHp нагруженный KRAS4b(1–169) C118S мутант

[0436] *Реакция*: Перед анализом готовили свежий буфер из 20 мкМ раствора белка

в 20 мМ HEPES, 150 мМ NaCl, 1 мМ $MgCl_2$, pH 7,3. 20 мкл аликвот белка распределяли по 384–луночному полипропиленовому планшету, затем в соответствующие лунки добавляли тестируемые соединения (0,8 мкл, 10 мМ в ДМСО). Для каждой реакции/анализа три холостых и три контрольных образца готовили путем смешивания 20 мкл раствора белка с 0,8 мкл ДМСО или 10 мМ стандартов (соединения 994566 и FB9). Содержимое лунок тщательно перемешивали аспирацией, затем планшет герметично закрывали клеевым покрытием, центрифугировали при 2000 g в течение 1 минуты и выдерживали в темноте при комнатной температуре в течение 3, 6 (или 8) и 24 часов.

[0437] *Предварительная обработка MALDI мишени*: Перед каждым анализом мишень MALDI (шлифованная сталь BC Bruker MPT 384) предварительно обрабатывали пипеткой на каждом пятне 1 мкл насыщенной синапиновой кислоты в ацетонитриле (ACN). Данный этап значительно улучшает однородность кристаллизации образца по пластине, что приводит к лучшей чувствительности анализа.

[0438] *Получение образца MALDI*: После 24–часовой реакции 2 мкл реакционных смесей пипеткой переносили в 20 мкл матричного раствора MALDI (насыщенный раствор синапиновой кислоты в 1:1 ACN:водный раствор, содержащий 0,75% трифторуксусной кислоты (ТФК)), нанесенного на 384–луночный полипропиленовый планшет. Полученный раствор смешивали аспирацией, центрифугировали при 2000 g в течение 1 минуты, затем аликвоты по 2 мкл распределяли на предварительно обработанную мишень MALDI с использованием Beckman Coulter Biomek FX^P 96/Span–8 Laboratory Automation Workstation. Наконец, мишень MALDI высушивали в мягком вакууме с получением пятен с тонкой кристаллической структурой.

[0439] *Измерения MALDI*: Измерения MALDI–TOF выполнили на масс–спектрометре Bruker Daltonics ultraflex III TOF–TOF с использованием линейного режима и диапазона масс от 5 до 45 кДа. Коэффициент усиления детектора был установлено на × 9 (1734 В), частота дискретизации 1 Гвыб/с, набор параметров интеллектуального луча: 3_среда была использована, и частота лазера была 66,7 Гц. Спектры были автоматически записаны с использованием пользовательского метода AutoXecute. Мощность лазера регулировали автоматически с помощью нечеткого управления. Диапазон выбора пика был установлен между 19000 и 20200 Да. Для оценки пика используется набор параметров половинной ширины, который должен быть меньше 30 Да. В нечетком управлении использовали протокол белки/олигонуклеотиды с минимальной полушириной в 1/6 раз выше порогового значения. До 500 снимков было собрано за 500 стадий съемки. Динамическое завершение было реализовано для завершения сбора данных, когда интенсивность пика достигала значения 1200 [a.e.].

[0440] *Обработка спектров*: Спектры были сглажены алгоритмом SavitzkyGolay с использованием ширины 5 m/z и трех циклов. Алгоритм обнаружения пиков Centroid был использован с порогом сигнал/шум, установленным на 4, порогом относительной интенсивности 2%, порогом минимальной интенсивности 20 [a.e.], шириной пика 10 m/z и вычитанием базовой линии TopHat. Интенсивность пика и площадь под пиком оценивали

и записывали для всех пиков между 19248 Да и 20500 Да для мутанта H95/C118 и 19285 Да и 20500 Да для мутанта C118, соответственно.

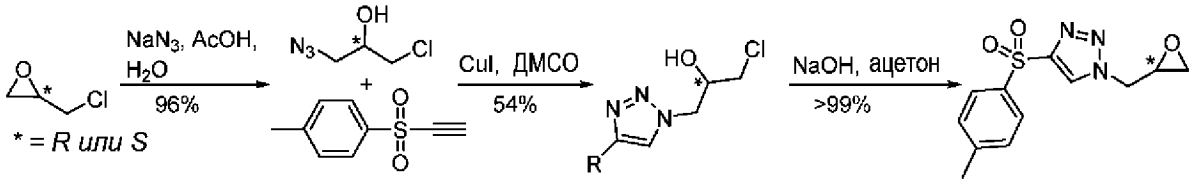
[0441] *Расчет*: Процент маркировки рассчитывали по следующему уравнению:

$$\%\ \text{модификации} = \frac{\text{высота пика модифицированного белка}}{\text{высота пика модифицированного белка} + \text{высота пика немодифицированного белка}} \times 100\%$$

Аналогичные результаты были получены, когда для расчета использовалась площадь пика вместо высоты пика, однако метод высоты пика давал более надежные данные в случае спектров низкого качества.

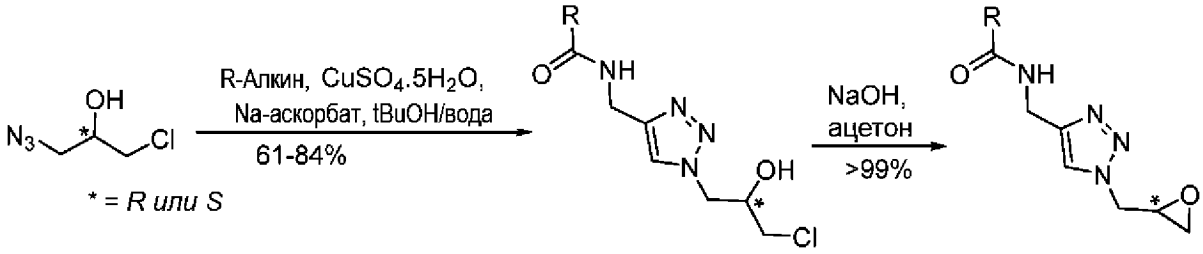
[0442] Таблицы, суммирующие мечение белка с течением времени различными соединениями, предложенными в данном документе, представлены в Таблице 1.

ПРИМЕР 19: СИНТЕЗ 4–БЕНЗОЛСУЛЬФОНИЛТРИАЗОЛОВ



[0443] Соединение 1–(оксиран–2–илметил)–4–тозил–1H–1.2,3–триазола синтезировали в соответствии со схемой выше. Определенные соединения, содержащие сулонилтриазольный фрагмент, были синтезированы аналогичным путем. На первой стадии 2–(хлорметил)оксиран объединили с NaN_3, уксусной кислотой (AcOH) и водой, а данную смесь перемешивали при комнатной температуре с получением 1–азидо–3–хлорпропан–2–ола. Данное соединение затем объединили с этинил–п–толилсульфоном, CuI (0,05%) в диметилсульфоксиде (ДМСО) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов с получением соединения триазола. Данный триазол объединили с NaOH (1N) и ацетоном, а смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа с получением 1–(оксиран–2–илметил)–4–тозил–1H–1.2,3–триазола.

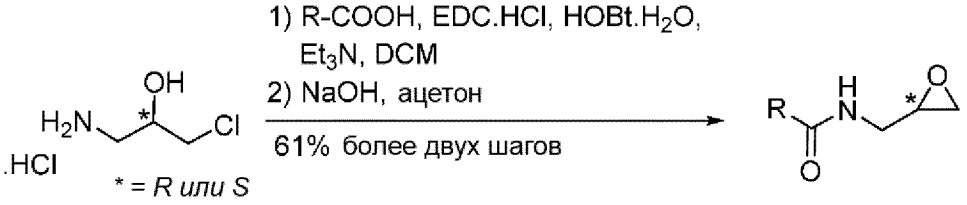
ПРИМЕР 20: СИНТЕЗ 4–МЕТИЛАМИДОТРИАЗОЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ



[0444] Определенные соединения, содержащие 4–метиламинотриазольный фрагмент, были синтезированы в соответствии с приведенной выше схемой. На первой стадии 1–азидо–3–хлорпропан–2–ол объединяют с R–алкиновым реагентом, $CuSO_4.5H_2O$ (10%), Na–аскорбатом (30%), смесью т–бутанола и воды (tBuOH/вода (1:1)), а смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч с получением соединения, содержащего

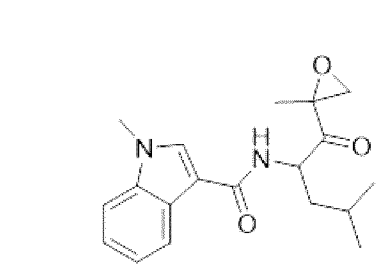
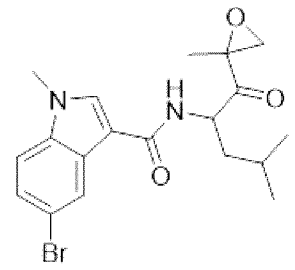
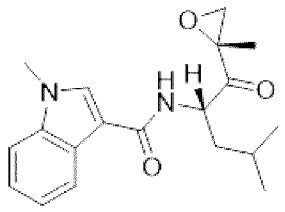
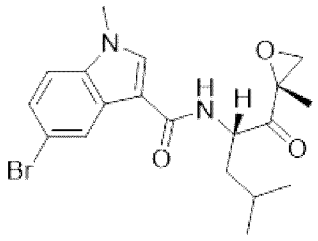
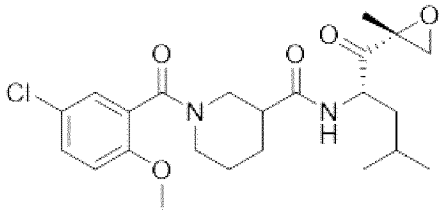
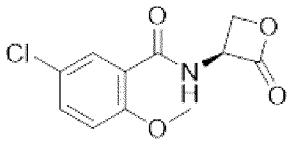
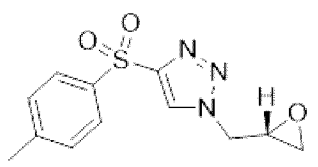
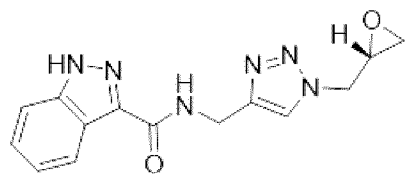
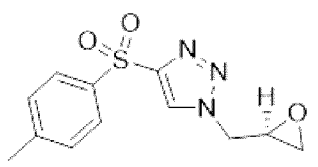
триазольный фрагмент и 3–хлорпропан–2–ольный фрагмент. Затем его вводят в реакцию с NaOH (1N) и ацетоном при комнатной температуре в течение 1 часа с получением соединения, содержащего 4–метиламинотриазольный фрагмент.

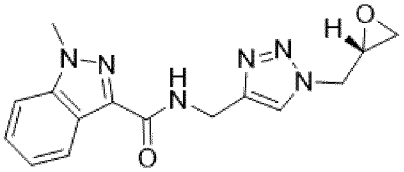
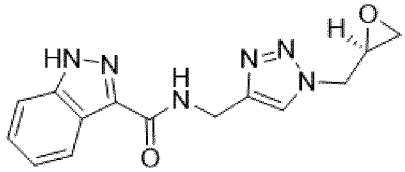
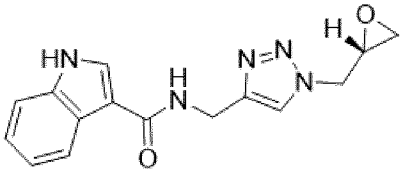
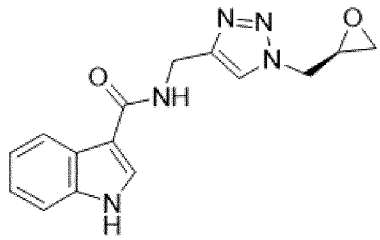
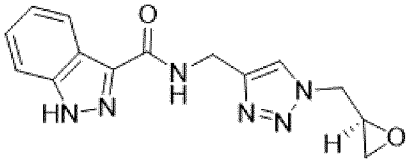
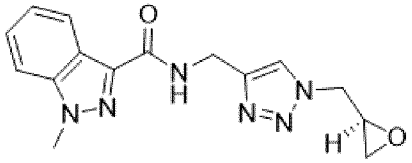
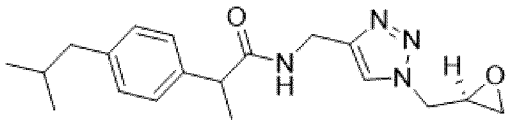
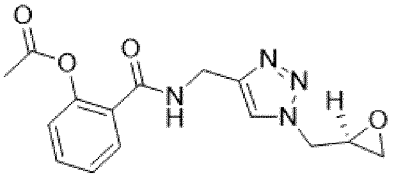
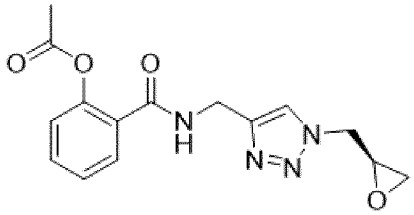
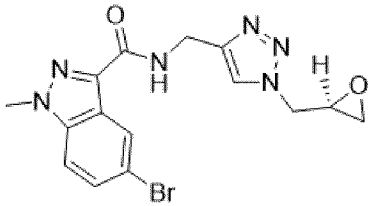
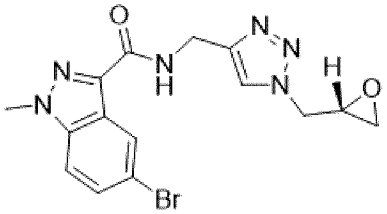
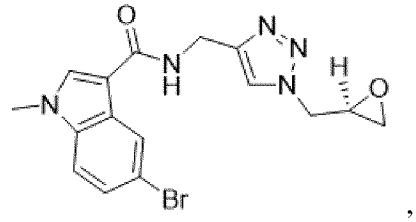
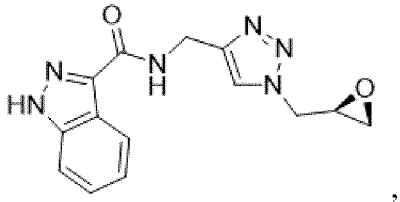
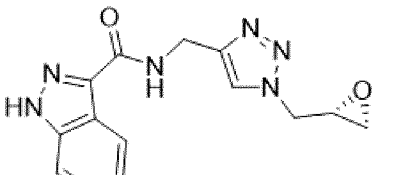
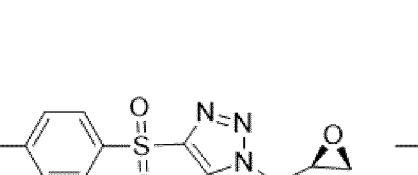
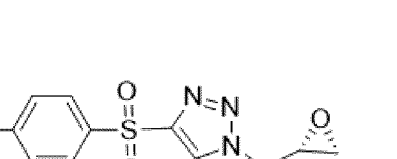
ПРИМЕР 21: СИНТЕЗ СОЕДИНЕНИЙ С АМИДНЫМ ФРАГМЕНТОМ



[0445] Определенные соединения, описанные в данном документе, с амидной группой, без триазольной группы, синтезировали в соответствии с приведенной выше схемой в две стадии. На первой стадии 1–амино–3–хлорпропан–2–ол гидрохлорид объединили с R–COOH, 1–этил–3–(3–диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлоридом (EDC.HCl), гидроксибензотриазол гидратом (HOBt.H_2O), триэтиламином (Et_3N) и дихлорметаном (ДХМ), а смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. На второй стадии продукт с первой стадии вводили в реакцию с NaOH (1N) и ацетоном при комнатной температуре в течение 30 минут с получением конечного соединения, содержащего амидную группу, без триазола.

[0446] Следующие соединения синтезировали, например, в некоторых случаях, следуя схемам синтеза, аналогичным тем, которые проиллюстрированы на Примерах 19–21 выше:


,

Br
,

,

Br
,

Cl
,

Cl
,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

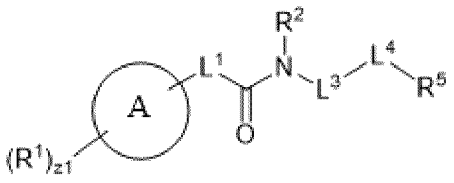
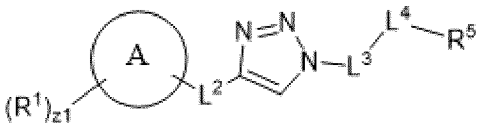
и

.

Понятно, что описанные в данном документе примеры и варианты осуществления изобретения предназначены только для иллюстративных целей и что различные модификации или изменения в свете этого будут предложены специалистам в данной области техники и включены в круг и область применения данной заявки и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, приведенные в данном документе, настоящим включены в полном объеме посредством ссылки во всех отношениях.

НИЖЕ ПЕРЕЧИСЛЕНЫ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0448] Вариант осуществления изобретения I–1. Соединение формулы:


(I) или

(II);

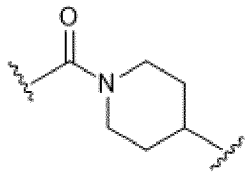
где

кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, —$NHNR^{1A}R^{1B}$, —$ONR^{1A}R^{1B}$, —$NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, —$NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_{m1}$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^1 заместителя необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $C(O)R^{2A}$, $C(O)OR^{2A}$, $C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен или  ;

L^2 представляет собой связь, O, C(O), C(O)O, OC(O), S, SO, $S(O)_2$, NH, –NHC(O), C(O)NH, SO_2NH, $–NHSO_2$, OC(O)NH, –NHC(O)O, —NHC(O)NH, $C(O)OCH_2$, $CH_2OC(O)–$, $C(O)NHCH_2$, $CH_2NHC(O)–$, CH_2NHCH_2, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен;

L^3 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^3)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^3)$, $N(R^3)C(O)$, $N(R^3)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^3)$, C(O)O, OC(O), замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, CX^3_3, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $C(O)R^{3A}$, $C(O)OR^{3A}$, $C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный

или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^4)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^4)$, $N(R^4)C(O)$, $N(R^4)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^4)$, C(O)O, OC(O), замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $C(O)R^{4A}$, $C(O)OR^{4A}$, $C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

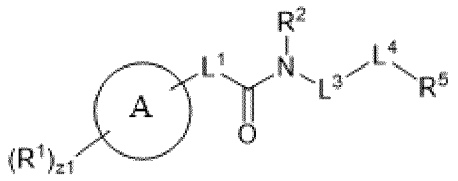
каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, Cl, Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0449] Вариант осуществления изобретения I–2. Соединение по варианту осуществления изобретения I–1 формулы:



[0450] Вариант осуществления изобретения I–3. Соединение по варианту осуществления изобретения I–2, где

кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, SR^{1D}, SO_2R^{1D}, —$NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_2$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород или незамещенный алкил;

L^1 представляет собой связь, незамещенный алкилен или незамещенный циклоалкилен;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; и каждый X^1 независимо представляет собой –F, Cl, Br или –I.

[0451] Вариант осуществления изобретения I–4. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–3, где кольцо A представляет собой фенил или 5–9 членный гетероарил.

[0452] Вариант осуществления изобретения I–5. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–3, где кольцо A представляет собой фенил.

[0453] Вариант осуществления изобретения I–6. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–3, где кольцо A представляет собой 5–9 членный гетероарил.

[0454] Вариант осуществления изобретения I–7. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–3, где кольцо A представляет собой пиридил.

[0455] Вариант осуществления изобретения I–8. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–3, где кольцо A представляет собой индазолил.

[0456] Вариант осуществления изобретения I–9. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–8, где R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, SR^{1D}, SO_2R^{1D}, $NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, незамещенный $C_1–C_6$ алкил, незамещенный 2–6 членный гетероалкил, незамещенный $C_3–C_6$ с, незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил, незамещенный фенил или незамещенный 5–6 членный гетероарил; каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} независимо представляет собой водород, незамещенный $C_1–C_6$ алкил, незамещенный 2–6 членный гетероалкил, незамещенный $C_3–C_6$ циклоалкил, незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил, незамещенный фенил или незамещенный 5–6 членный гетероарил; заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного 3–6 членного гетероциклоалкила или незамещенного 5–6 членного гетероарила.

[0457] Вариант осуществления изобретения I–10. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–8, где R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, SO_2CH_3, NHPh, CH_3 или CH_2CH_3.

[0458] Вариант осуществления изобретения I–11. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–10, где z1 равно 0.

[0459] Вариант осуществления изобретения I–12. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–10, где z1 равно 1.

[0460] Вариант осуществления изобретения I–13. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–10, где z1 равно 2.

[0461] Вариант осуществления изобретения I–14. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–13, где R^2 представляет собой водород.

[0462] Вариант осуществления изобретения I–15. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–13, где R^2 представляет собой CH_3.

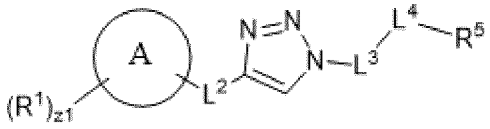
[0463] Вариант осуществления изобретения I–16. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–15, где L^1 представляет собой связь.

[0464] Вариант осуществления изобретения I–17. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–15, где L^1 представляет собой $–CH_2$.

[0465] Вариант осуществления изобретения I–18. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–15, где L^1 представляет собой $–C(CH_3)_2$.

[0466] Вариант осуществления изобретения I–19. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–2 до I–15, где L^1 представляет собой незамещенный циклопропилен.

[0467] Вариант осуществления изобретения I–20. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения I–1 формулы



.

[0468] Вариант осуществления изобретения I–21. Соединение по варианту осуществления изобретения I–20, где

кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, SR^{1D}, SO_2R^{1D}, —$NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $N(O)_2$, $NR^{1A}R^{1B}$, $C(O)R^{1C}$, $C(O)OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

L^2 представляет собой связь, O, C(O), C(O)O, OC(O), S, SO, $S(O)_2$, NH, –NHC(O), C(O)NH, SO_2NH, $–NHSO_2$, OC(O)NH, –NHC(O)O, —NHC(O)NH, $C(O)OCH_2$, $CH_2OC(O)–$, $C(O)NHCH_2$, $CH_2NHC(O)–$, CH_2NHCH_2, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; и каждый X^1 независимо представляет собой –F, Cl, Br или –I.

[0469] Вариант осуществления изобретения I–22. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–21, где кольцо A представляет собой $C_6–C_{10}$ арил или 5–9 членный гетероарил.

[0470] Вариант осуществления изобретения I–23. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–21, где кольцо A представляет собой фенил.

[0471] Вариант осуществления изобретения I–24. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–21, где кольцо A представляет собой нафтил.

[0472] Вариант осуществления изобретения I–25. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–21, где кольцо A представляет собой 5–9 членный гетероарил.

[0473] Вариант осуществления изобретения I–26. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–21, где кольцо A представляет собой индазолил.

[0474] Вариант осуществления изобретения I–27. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–26, где R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, SR^{1D}, $N(O)_2$, SO_2R^{1D}, $NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, незамещенный C_1–C_6 алкил, незамещенный 2–6 членный гетероалкил, незамещенный C_3–C_6 циклоалкил, незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил, незамещенный фенил или незамещенный 5–6 членный гетероарил; каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D} независимо представляет собой водород, незамещенный C_1–C_6 алкил, незамещенный 2–6 членный гетероалкил, незамещенный C_3–C_6 циклоалкил, незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил, незамещенный фенил или незамещенный 5–6 членный гетероарил; заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного 3–6 членного гетероциклоалкила или незамещенного 5–6 членного гетероарила.

[0475] Вариант осуществления изобретения I–28. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–26, где R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, $–OCH_2X^1$, CN, $N(O)_2$, SO_2CH_3, $N(CH_3)_2$, OCH_3, OCH_2CH_3, CH_3 или CH_2CH_3.

[0476] Вариант осуществления изобретения I–29. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–28, где z1 равно 0.

[0477] Вариант осуществления изобретения I–30. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–28, где z1 равно 1.

[0478] Вариант осуществления изобретения I–31. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–28, где z1 равно 2.

[0479] Вариант осуществления изобретения I–32. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–31, где L^2 представляет собой связь, $S(O)_2$, $C(O)OCH_2$, $CH_2OC(O)–$, $C(O)NHCH_2$, $CH_2NHC(O)$, CH_2NHCH_2 или CH_2.

[0480] Вариант осуществления изобретения I–33. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–31, где L^2 представляет собой связь.

[0481] Вариант осуществления изобретения I–34. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–31, где L^2 представляет собой $S(O)_2$.

[0482] Вариант осуществления изобретения I–35. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–31, где L^2 представляет собой $C(O)OCH_2$.

[0483] Вариант осуществления изобретения I–36. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–31, где L^2 представляет собой $C(O)NHCH_2$.

[0484] Вариант осуществления изобретения I–37. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–31, где L^2 представляет собой

CH_2NHCH_2.

[0485] Вариант осуществления изобретения I–38. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–20 до I–31, где L^2 представляет собой CH_2.

[0486] Вариант осуществления изобретения I–39. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–38, где L^3 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^3)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^3)$, $N(R^3)C(O)$, $N(R^3)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^3)$, C(O)O, OC(O), замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

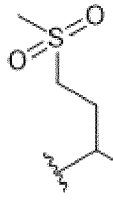
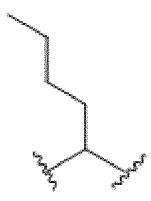
R^3 независимо представляет собой водород, CX^3_3, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и каждый X^3 независимо представляет собой –F, Cl, Br или –I.

[0487] Вариант осуществления изобретения I–40. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–38, где L^3 представляет собой связь, $S(O)_2$, NH, C(O)NH, NHC(O), замещенный или незамещенный C_1–C_6 алкилен, замещенный или незамещенный 2–6 членный гетероалкилен, замещенный или незамещенный C_3–C_6 циклоалкилен, замещенный или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный фенилен или замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарилен.

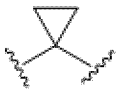
[0488] Вариант осуществления изобретения I–41. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–38, где L^3 представляет собой связь.

[0489] Вариант осуществления изобретения I–42. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–38, где L^3 представляет собой замещенный или незамещенный метилен.

[0490] Вариант осуществления изобретения I–43. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–38, где L^3 представляет собой

 ,  или  .

[0491] Вариант осуществления изобретения I–44. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–38, где L^3 представляет собой незамещенный метилен.

[0492] Вариант осуществления изобретения I–45. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–38, где L^3 представляет собой  .

[0493] Вариант осуществления изобретения I–46. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–45, где L^4 представляет собой связь, $S(O)_2$, $N(R^4)$, O, S, C(O), $C(O)N(R^4)$, $N(R^4)C(O)$, $N(R^4)C(O)NH$, $NHC(O)N(R^4)$, C(O)O, OC(O), замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; и

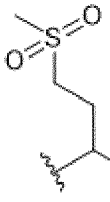
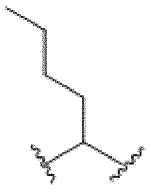
каждый X^4 независимо представляет собой –F, Cl, Br или –I.

[0494] Вариант осуществления изобретения I–47. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–45, где L^4 представляет собой связь, $S(O)_2$, NH, C(O)NH, NHC(O), замещенный или незамещенный C_1–C_6 алкилен, замещенный или незамещенный 2–6 членный гетероалкилен, замещенный или незамещенный C_3–C_6 циклоалкилен, замещенный или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный фенилен или замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарилен.

[0495] Вариант осуществления изобретения I–48. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–45, где L^4 представляет собой связь.

[0496] Вариант осуществления изобретения I–49. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–45, где L^4 представляет собой замещенный или незамещенный метилен.

[0497] Вариант осуществления изобретения I–50. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–45, где L^4 представляет собой

 ,  или  .

[0498] Вариант осуществления изобретения I–51. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–45, где L^4 представляет собой незамещенный метилен.

[0499] Вариант осуществления изобретения I–52. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–45, где L^4 представляет собой  .

[0500] Вариант осуществления изобретения I–53. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–52, где R^5 независимо представляет

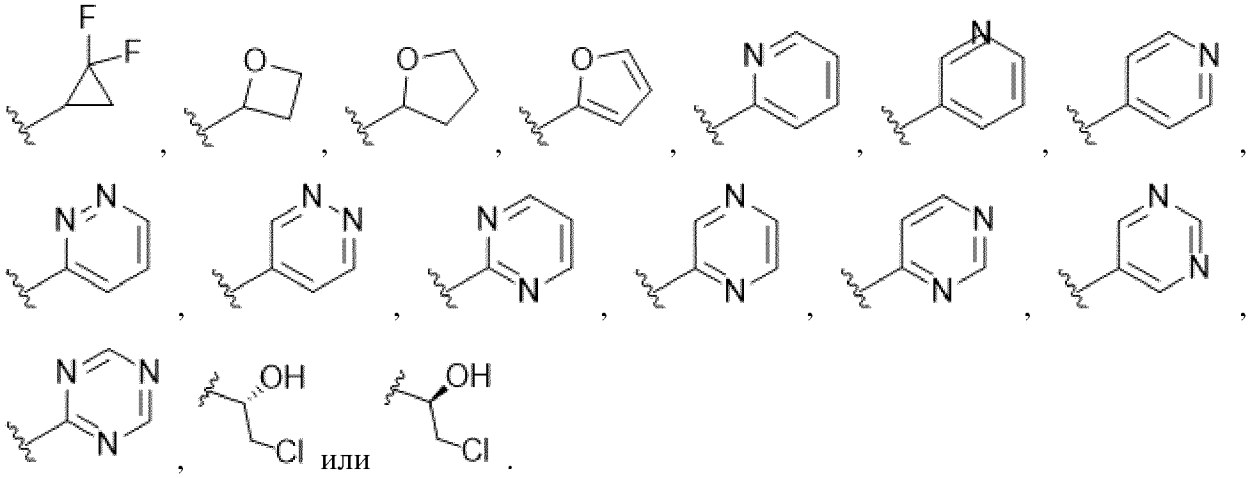
собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил.

[0501] Вариант осуществления изобретения I–54. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–52, где R^5 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_6 алкил, замещенный или незамещенный 2–6 членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3–C_6 циклоалкил, замещенный или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарил.

[0502] Вариант осуществления изобретения I–55. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–52, где R^5 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 3–6 членный гетероциклоалкил или замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарил.

[0503] Вариант осуществления изобретения I–56. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–52, где R^5 независимо представляет собой 3–6 членный гетероциклоалкил или 5–6 членный гетероарил; необязательно замещенный одной или более независимыми группами заместителей, группами ограниченных по размерам заместителей или группами низших заместителей.

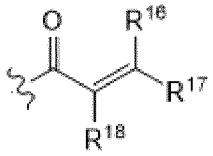
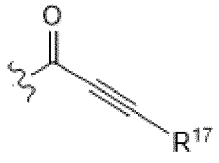
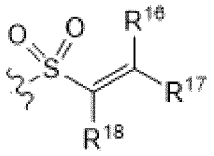
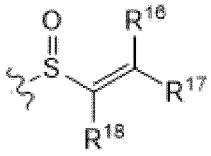
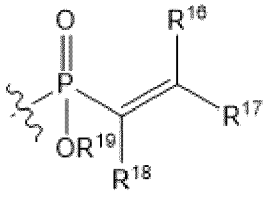
[0504] Вариант осуществления изобретения I–57. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1до I–52, где R^5 представляет собой  ,



[0505] Вариант осуществления изобретения I–58. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–52, где R^5 представляет собой E.

[0506] Вариант осуществления изобретения I–59. Соединение по варианту осуществления изобретения I–58, где E представляет собой ковалентно–связывающий гистидин фрагмент.

[0507] Вариант осуществления изобретения I–60. Соединение по варианту

осуществления изобретения I–59, где E представляет собой  ,  ,  ,  или  ;

где R^{16} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{16}_3, $–CHX^{16}_2$, $–CH_2X^{16}$, CN, $SO_{n16}R^{16D}$, $SO_{v16}NR^{16A}R^{16B}$, —NHNR^{16A}R^{16B}, —ONR^{16A}R^{16B}, —NHC=(O)NHNR^{16A}R^{16B}, —NHC(O)NR^{16A}R^{16B}, $N(O)_{m16}$, NR^{16A}R^{16B}, C(O)R^{16C}, C(O)OR^{16C}, C(O)NR^{16A}R^{16B}, OR^{16D}, –NR^{16A}SO$_2$R^{16D}, –NR^{16A}C(O)R^{16C}, –NR^{16A}C(O)OR^{16C}, NR^{16A}OR^{16C}, OCX^{16}_3, $OCHX^{16}_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

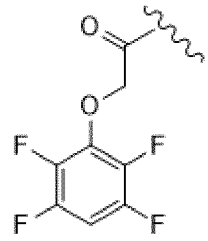
R^{17} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{17}_3, $–CHX^{17}_2$, $–CH_2X^{17}$, CN, $SO_{n17}R^{17D}$, $SO_{v17}NR^{17A}R^{17B}$, —NHNR^{17A}R^{17B}, —ONR^{17A}R^{17B}, —NHC=(O)NHNR^{17A}R^{17B}, —NHC(O)NR^{17A}R^{17B}, $N(O)_{m17}$, NR^{17A}R^{17B}, C(O)R^{17C}, C(O)OR^{17C}, C(O)NR^{17A}R^{17B}, OR^{17D}, –NR^{17A}SO$_2$R^{17D}, –NR^{17A}C(O)R^{17C}, –NR^{17A}C(O)OR^{17C}, NR^{17A}OR^{17C}, OCX^{17}_3, $OCHX^{17}_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

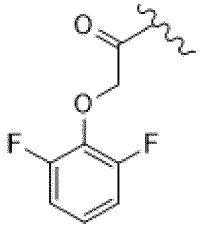
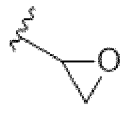
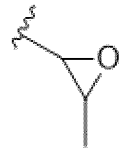
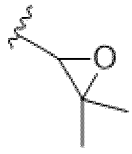
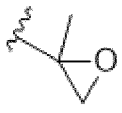
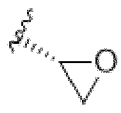
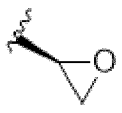
R^{18} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{18}_3, $–CHX^{18}_2$, $–CH_2X^{18}$, CN, $SO_{n18}R^{18D}$, $SO_{v18}NR^{18A}R^{18B}$, —NHNR^{18A}R^{18B}, —ONR^{18A}R^{18B}, —NHC=(O)NHNR^{18A}R^{18B}, —NHC(O)NR^{18A}R^{18B}, $N(O)_{m18}$, NR^{18A}R^{18B}, C(O)R^{18C}, C(O)OR^{18C}, C(O)NR^{18A}R^{18B}, OR^{18D}, –NR^{18A}SO$_2$R^{18D}, –NR^{18A}C(O)R^{18C}, –NR^{18A}C(O)OR^{18C}, NR^{18A}OR^{18C}, OCX^{18}_3, $OCHX^{18}_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

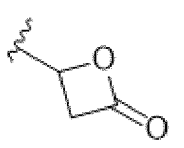
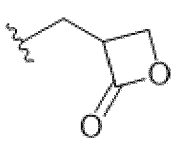
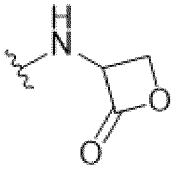
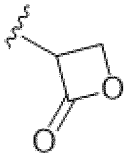
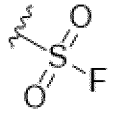
R^{19} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{19}_3, $–CHX^{19}_2$, $–CH_2X^{19}$, CN, $SO_{n19}R^{19D}$, $SO_{v19}NR^{19A}R^{19B}$, —NHNR^{19A}R^{19B}, —ONR^{19A}R^{19B}, —NHC=(O)NHNR^{19A}R^{19B}, —NHC(O)NR^{19A}R^{19B}, $N(O)_{m19}$, NR^{19A}R^{19B}, C(O)R^{19C}, C(O)OR^{19C}, C(O)NR^{19A}R^{19B}, OR^{19D}, –NR^{19A}SO$_2$R^{19D}, –NR^{19A}C(O)R^{19C}, –NR^{19A}C(O)OR^{19C}, NR^{19A}OR^{19C}, OCX^{19}_3, $OCHX^{19}_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный

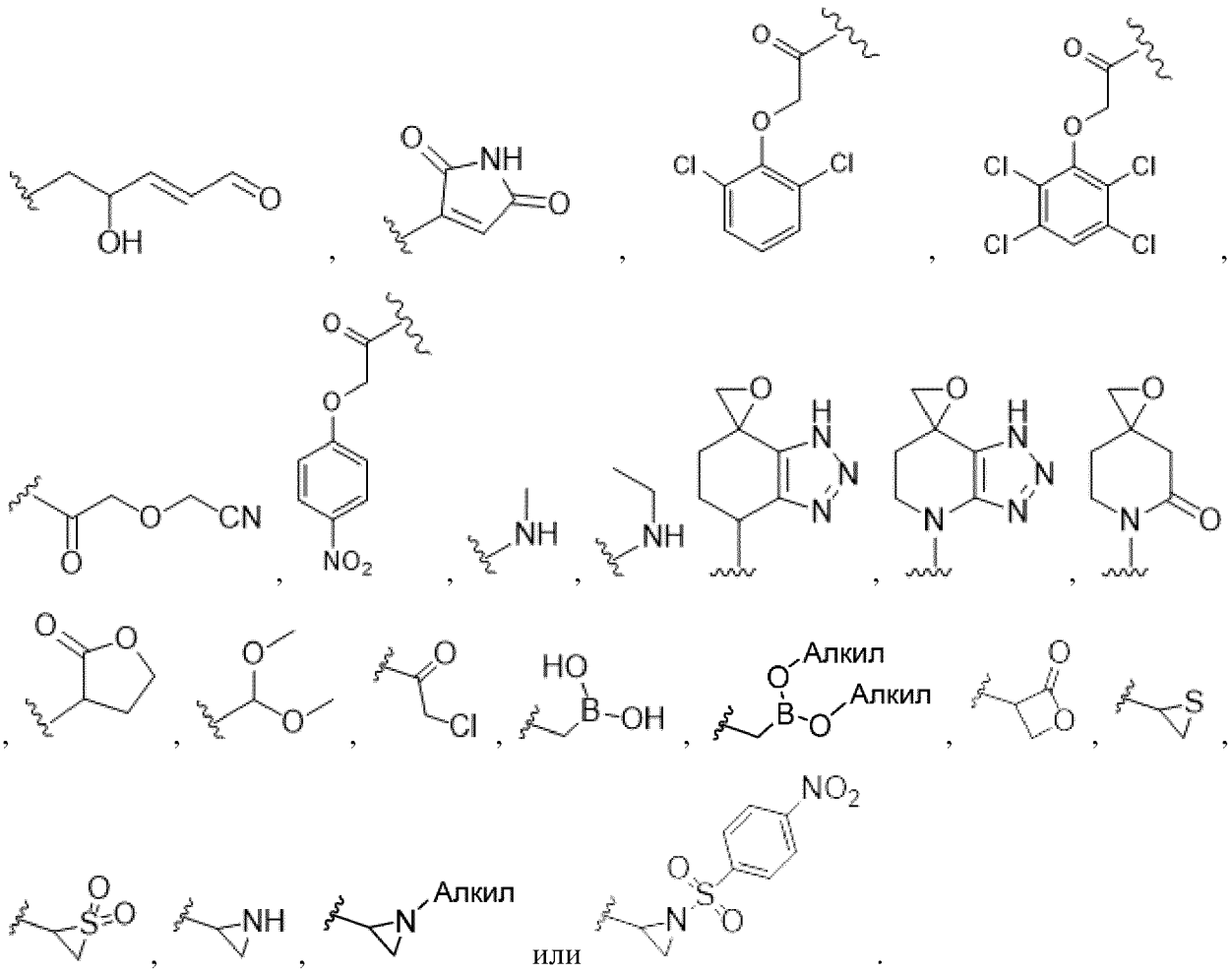
гетероарил;

R^{16A}, R^{16B}, R^{16C}, R^{16D}, R^{17A}, R^{17B}, R^{17C}, R^{17D}, R^{18A}, R^{18B}, R^{18C}, R^{18D}, R^{19A}, R^{19B}, R^{19C}, R^{19D}, независимо представляют собой водород, галоген, CX_3, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $–SO_3H$, $–SO_4H$, $–SO_2NH_2$, —$NHNH_2$, —ONH_2, —$NHC(O)NHNH_2$, —$NHC(O)NH_2$, $–NHSO_2H$, –NHC(O)H, –NHC(O)OH, NHOH, OCX_3, $OCHX_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; заместители R^{16A} и R^{16B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{17A} и R^{17B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{18A} и R^{18B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; заместители R^{19A} и R^{19B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила; каждый X, X^{16}, X^{17}, X^{18} и X^{19} независимо представляет собой –F, Cl, Br или –I; n16, n17, n18, n19, v16, v17, v18 и v19 независимо равны целому числу от 0 до 4; и m16, m17, m18 и m19 независимо равны целому числу от 1 до 2.

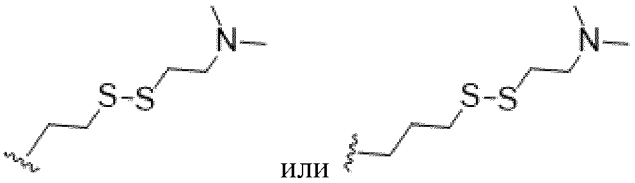
[0508] Вариант осуществления изобретения I–61. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения I–59, где E представляет собой  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



[0509] Вариант осуществления изобретения I–62. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–61, где $L^3L^4R^5$ не представляет собой



.

[0510] Вариант осуществления изобретения I–63. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов реализации изобретения от I–1 до I–62 и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0511] Вариант осуществления изобретения I–64. Способ снижения уровня активности белка K–Ras, причем указанный способ включает приведение в контакт белка K–Ras с соединением по одному из вариантов осуществления изобретения 1–62.

[0512] Вариант осуществления изобретения I–65. Способ по варианту осуществления изобретения I–64, отличающийся тем, что соединение приводят в контакт с аминокислотой K–Ras, соответствующей H95 K–Ras человека.

[0513] Вариант осуществления изобретения I–66. Способ по варианту осуществления изобретения I–64, отличающийся тем, что соединение ковалентно связывается с аминокислотой K–Ras, соответствующей H95 K–Ras человека.

[0514] Вариант осуществления изобретения I–67. Способ по одному из вариантов

осуществления изобретения от I–64 до I–66, отличающийся тем, что белок K–Ras представляет собой K–Ras 4A человека.

[0515] Вариант осуществления изобретения I–68. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения от I–64 до I–66, отличающийся тем, что белок K–Ras представляет собой K–Ras 4B человека.

[0516] Вариант осуществления изобретения I–69. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения от I–64 до I–66, включающий снижение уровня активности как K–Ras 4A человека, так и K–Ras 4B человека.

[0517] Вариант осуществления изобретения I–70. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения от I–64 до I–69, отличающийся тем, что активность белка K–Ras представляет собой повышающуюся пролиферацию клеток.

[0518] Вариант осуществления изобретения I–71. Способ по одному из вариантов осуществления изобретения от I–64 до I–70, отличающийся тем, что активность белка K–Ras не представляет собой ГТФ–азную активность.

[0519] Вариант осуществления изобретения I–72. Способ лечения рака, причем указанный способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–62.

[0520] Вариант осуществления изобретения I–73. Способ по варианту осуществления изобретения I–72, отличающийся тем, что указанный вид рака представляет собой рак поджелудочной железы, рак легких или рак толстой и прямой кишки.

[0521] Вариант осуществления изобретения I–74. Способ по варианту осуществления изобретения I–72, отличающийся тем, что указанный вид рака связан с активностью K–Ras.

[0522] Вариант осуществления изобретения I–75. Применение соединения по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–62 в производстве лекарственного средства для снижения уровня активности белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом.

[0523] Вариант осуществления изобретения I–76. Применение по варианту осуществления изобретения I–75, отличающееся тем, что соединение приводят в контакт с аминокислотой K–Ras, соответствующей H95 K–Ras человека.

[0524] Вариант осуществления изобретения I–77. Применение по варианту осуществления изобретения I–75, отличающееся тем, что соединение ковалентно связывается с аминокислотой K–Ras, соответствующей H95 K–Ras человека.

[0525] Вариант осуществления изобретения I–78. Применение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–75 до I–77, отличающееся тем, что белок K–Ras представляет собой K–Ras 4A человека.

[0526] Вариант осуществления изобретения I–79. Применение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–75 до I–77, отличающееся тем, что белок K–

Ras представляет собой K–Ras 4B человека.

[0527] Вариант осуществления изобретения I–80. Применение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–75 до I–77, включающее снижение уровня активности как K–Ras 4A человека, так и K–Ras 4B человека.

[0528] Вариант осуществления изобретения I–81. Применение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–75 до I–80, отличающееся тем, что активность белка K–Ras представляет собой повышающуюся пролиферацию клеток.

[0529] Вариант осуществления изобретения I–82. Применение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–75 до I–81, отличающееся тем, что активность белка K–Ras не представляет собой ГТФ–азную активность.

[0530] Вариант осуществления изобретения I–83. Применение соединения по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–62 в производстве лекарственного средства для лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

[0531] Вариант осуществления изобретения I–84. Применение по варианту осуществления изобретения I–83, отличающееся тем, что указанный вид рака представляет собой рак поджелудочной железы, рак легких или рак толстой и прямой кишки.

[0532] Вариант осуществления изобретения I–85. Применение по варианту осуществления изобретения I–83, отличающееся тем, что указанный вид рака связан с активностью K–Ras.

[0533] Вариант осуществления изобретения I–86. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–62 для применения в способе снижения уровня активности белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом.

[0534] Вариант осуществления изобретения I–87. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I–86, отличающееся тем, что соединение приводят в контакт с аминокислотой K–Ras, соответствующей H95 K–Ras человека.

[0535] Вариант осуществления изобретения I–88. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I–86, отличающееся тем, что соединение ковалентно связывается с аминокислотой K–Ras, соответствующей H95 K–Ras человека.

[0536] Вариант осуществления изобретения I–89. Соединение для применения по одному из вариантов осуществления изобретения от I–86 до I–88, отличающееся тем, что белок K–Ras представляет собой K–Ras 4A человека.

[0537] Вариант осуществления изобретения I–90. Соединение для применения по одному из вариантов осуществления изобретения от I–86 до I–88, отличающееся тем, что белок K–Ras представляет собой K–Ras 4B человека.

[0538] Вариант осуществления изобретения I–91. Соединение для применения по одному из вариантов осуществления изобретения от I–86 до I–88, отличающееся тем, что способ включает снижение уровня активности как K–Ras 4A человека, так и K–Ras 4B человека.

[0539] Вариант осуществления изобретения I–92. Соединение для применения по

одному из вариантов осуществления изобретения от I–86 до I–91, отличающееся тем, что активность белка K–Ras представляет собой повышающуюся пролиферацию клеток.

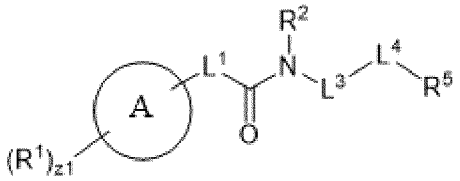
[0540] Вариант осуществления изобретения I–93. Соединение для применения по одному из вариантов осуществления изобретения от I–86 до I–92, отличающееся тем, что активность белка K–Ras не представляет собой ГТФ–азную активность.

[0541] Вариант осуществления изобретения I–94. Соединение по одному из вариантов осуществления изобретения от I–1 до I–62 для применения я в способе лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом.

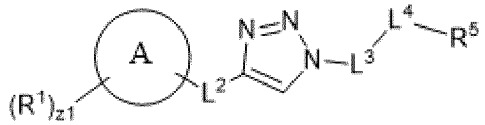
[0542] Вариант осуществления изобретения I–95. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I–94, отличающееся тем, что указанный вид рака представляет собой рак поджелудочной железы, рак легких или рак толстой и прямой кишки.

[0543] Вариант осуществления изобретения I–96. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения I–94, отличающееся тем, что указанный вид рака связан с активностью K–Ras.

[0544] Вариант осуществления изобретения II–1. Соединение формулы:



(I) или



(II);

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

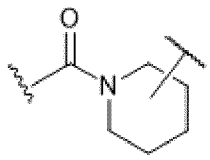
кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–C(O)R^{1C}$, $–C(O)–OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $–C(O)R^{2A}$, $–C(O)OR^{2A}$, $–C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен,

замещенный или незамещенный циклоалкилен или  ,

L^3 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^3)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^3)–$, $–N(R^3)C(O)–$, $–N(R^3)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^3)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, $–CX^3_3$, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $–C(O)R^{3A}$, $–C(O)OR^{3A}$, $–C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^4)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^4)–$, $–N(R^4)C(O)–$, $–N(R^4)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^4)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно

могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

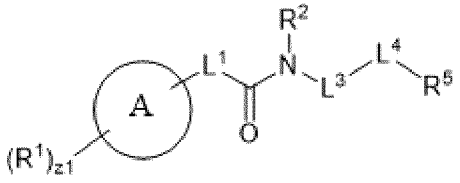
заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0545] Вариант осуществления изобретения II–2. Соединение по варианту осуществления изобретения II–1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

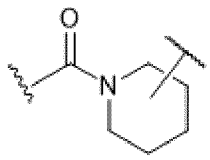
R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–C(O)R^{1C}$, $–C(O)–OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $–C(O)R^{2A}$, $–C(O)OR^{2A}$, $–C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен,

замещенный или незамещенный циклоалкилен или  ,

L^3 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^3)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^3)–$, $–N(R^3)C(O)–$, $–N(R^3)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^3)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, $–CX^3_3$, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $–C(O)R^{3A}$, $–C(O)OR^{3A}$, $–C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^4)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^4)–$, $–N(R^4)C(O)–$, $–N(R^4)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^4)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно

могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0546] Вариант осуществления изобретения II–3. Соединение по варианту осуществления изобретения II–1 или II–2 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

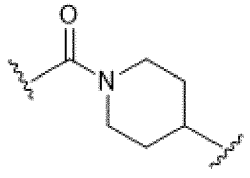
кольцо A представляет собой гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–C(O)R^{1C}$, $–C(O)–OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $–C(O)R^{2A}$, $–C(O)OR^{2A}$, $–C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен или 

;

L^3 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^3)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^3)–$, $–N(R^3)C(O)–$, $–N(R^3)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^3)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен,

замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, $–CX^3_3$, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $–C(O)R^{3A}$, $–C(O)OR^{3A}$, $–C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^4)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^4)–$, $–N(R^4)C(O)–$, $–N(R^4)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^4)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0547] Вариант осуществления изобретения II–4. Соединение по любому варианту осуществления изобретения от II–1 до II–3 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

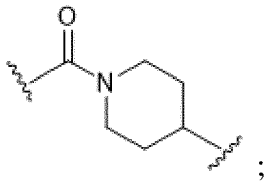
кольцо A представляет собой гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, –CN, $–SO_{n1}R^{1D}$, $–SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–OR^{1D}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, $–OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$ или замещенный или незамещенный алкил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или



;

L^3 представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен;

L^4 представляет собой связь, –O–, $–N(R^4)–$ или –C(O)–;

R^4 представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

R^5 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой водород, $–CX_3$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый X, X^1 и X^2 независимо представляют собой –F, –Cl, –Br или –I; n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0548] Вариант осуществления изобретения II–5. Соединение по варианту осуществления изобретения II–1 или II–2 или его фармацевтически приемлемая соль, где когда кольцо A представляет собой арил, тогда L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный циклоалкилен.

[0549] Вариант осуществления изобретения II–6. Соединение по варианту осуществления изобретения II–1 или II–2 формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо A представляет собой арил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–C(O)R^{1C}$, $–C(O)–OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $–C(O)R^{2A}$, $–C(O)OR^{2A}$, $–C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный циклоалкилен;

L^3 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^3)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^3)–$, $–N(R^3)C(O)–$, $–N(R^3)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^3)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, $–CX^3_3$, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $–C(O)R^{3A}$, $–C(O)OR^{3A}$, $–C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^4)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^4)–$, $–N(R^4)C(O)–$, $–N(R^4)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^4)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или

замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0550] Вариант осуществления изобретения II–7. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения II–1, II–2 или II–5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо A представляет собой арил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, –CN, $–SO_{n1}R^{1D}$, $–SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–OR^{1D}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, $–OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$ или замещенный или незамещенный алкил;

L^1 представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен;

L^3 представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен;

L^4 представляет собой связь, –O–, –N(R^4)– или –C(O)–;

R^4 представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

R^5 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой водород, $–CX_3$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый X, X^1 и X^2 независимо представляют собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

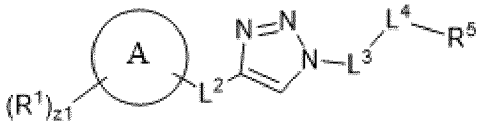
m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0551] Вариант осуществления изобретения II–8. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–7 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой незамещенный алкилен.

[0552] Вариант осуществления изобретения II–9. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от 1 до 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой алкилен, замещенный циклоалкилом.

[0553] Вариант осуществления изобретения II–10. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–7 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^1 представляет собой связь.

[0554] Вариант осуществления изобретения II–11. Соединение по варианту осуществления изобретения II–1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (II):



(II);

или его фармацевтически приемлемой соли, где:

кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–C(O)R^{1C}$, $–C(O)–OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $–C(O)R^{2A}$, $–C(O)OR^{2A}$, $–C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^3 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^3)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^3)–$, $–N(R^3)C(O)–$, $–N(R^3)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^3)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, $–CX^3_3$, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $–C(O)R^{3A}$, $–C(O)OR^{3A}$, $–C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^4)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^4)–$, $–N(R^4)C(O)–$, $–N(R^4)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^4)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I; n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0555] Вариант осуществления изобретения II–12. Соединение по варианту осуществления изобретения II–11 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, –CN, $–SO_{n1}R^{1D}$, $–SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–OR^{1D}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, $–OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

L^2 представляет собой S, SO, $S(O)_2$, –NHC(O)–, –C(O)NH–, $–C(O)NHCH_2–$, $–CH_2NHC(O)–$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен;

L^3 представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен;

L^4 представляет собой связь, –O–, $–N(R^4)–$ или –C(O)–;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^5 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, $–X_3$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; каждый X, X^1, X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I; n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

[0556] Вариант осуществления изобретения II–13. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения II–1, II–11 или II–12 или его фармацевтически

приемлемая соль, где L^2 представляет собой $S(O)_2$, –C(O)NH–, $–C(O)NHCH_2–$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

[0557] Вариант осуществления изобретения II–14. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения II–1, II–11 или II–12 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой замещенный гетероалкилен.

[0558] Вариант осуществления изобретения II–15. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения II–1, II–11 или II–12 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^2 представляет собой $–S(O)_2$ или $–C(O)NHCH_2–$.

[0559] Вариант осуществления изобретения II–16. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–15 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^1 независимо представляет собой галоген, $–OR^{1D}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, –CN или замещенный или незамещенный алкил, причем каждый R^{1A}, R^{1B} и R^{1D} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

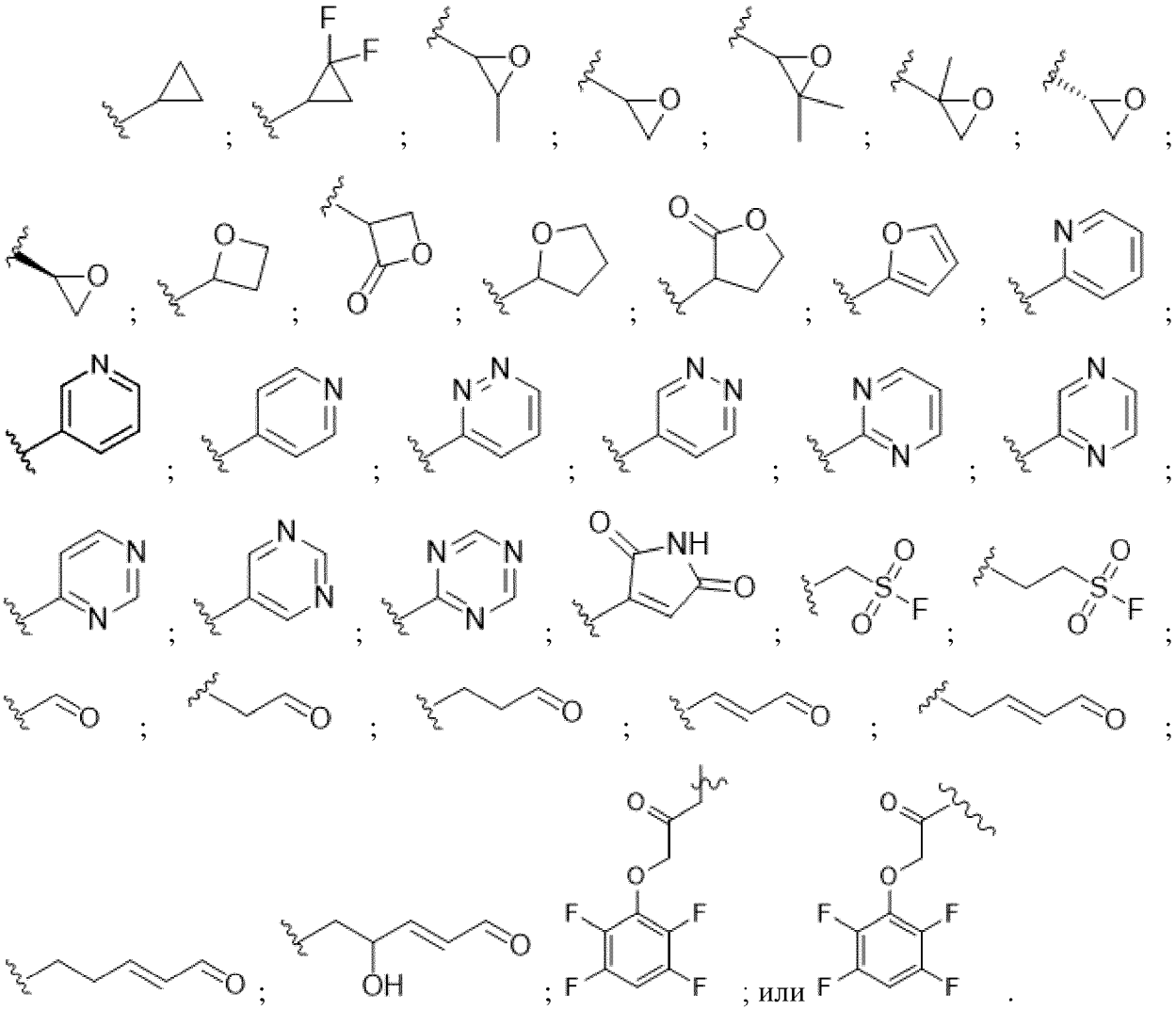
[0560] Вариант осуществления изобретения II–17. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–16 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^1 независимо представляет собой галоген, –CN, $–CX^1_3$, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, $–OCX^1_3$, $–OCHX^1_2$, $–OCH_2X^1$, $–OR^{1D}$ или $–NR^{1A}R^{1B}$, причем каждый R^{1A}, R^{1B} и R^{1D} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил.

[0561] Вариант осуществления изобретения II–18. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–17 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой замещенный $C_1–C_6$ алкил, замещенный или незамещенный 3–6–членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5–6 членный гетероарил.

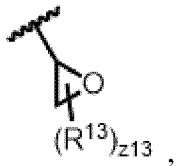
[0562] Вариант осуществления изобретения II–19. Соединение по любому варианту осуществления изобретения II–18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой R^{13}–замещенный $C_1–C_6$ алкил, где R^{13} независимо выбран из группы, состоящей из $–OR^{14}$, оксо и $–S(O)_2R^{14}$, причем каждый R^{14} независимо представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный арил.

[0563] Вариант осуществления изобретения II–20. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой замещенный или незамещенный 3–6–членный гетероциклоалкил.

[0564] Вариант осуществления изобретения II–21. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения от II–1 до II–20 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой:

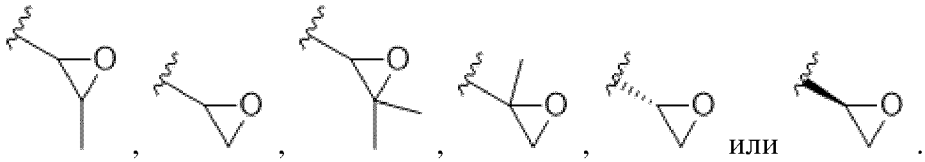


[0565] Вариант осуществления изобретения II–22. Соединение по любому из вариантов реализации изобретения от II–1 до II–18 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой:



где R^{13} представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил; и z13 равно целому числу от 0 до 3.

[0566] Вариант осуществления изобретения II–23. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–18, II–21 или II–22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^5 представляет собой:



[0567] Вариант осуществления изобретения II–24. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения II–1 или от II–11 до II–23 или его фармацевтически

приемлемая соль, где кольцо A представляет собой арил.

[0568] Вариант осуществления изобретения II–25. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения II–1, II–2 или от II–6 до II–24 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой фенил.

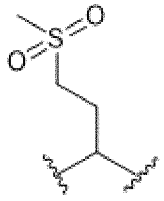
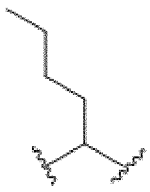
[0569] Вариант осуществления изобретения II–26. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–4 или от II–11 до II–23 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой 5–10–членный гетероарил.

[0570] Вариант осуществления изобретения II–27. Соединение по варианту осуществления изобретения II–26 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой индолинил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, азаиндолил, пуринил, индолил, пиразинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, бензофуранил, индолил или бензотиенил.

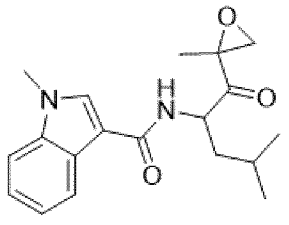
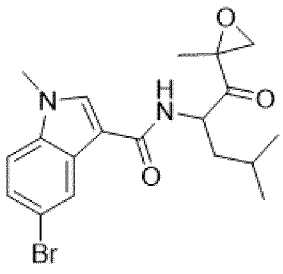
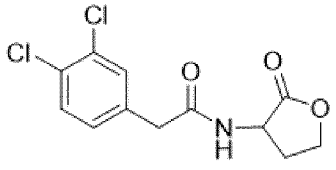
[0571] Вариант осуществления изобретения II–28. Соединение по варианту осуществления изобретения II–27 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо A представляет собой индолил.

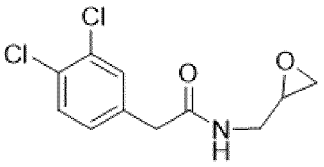
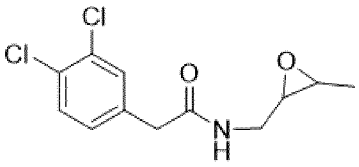
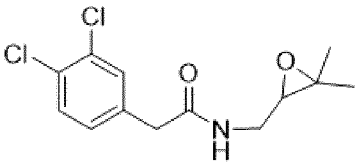
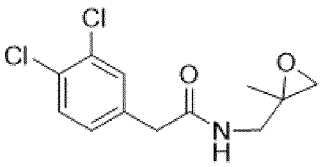
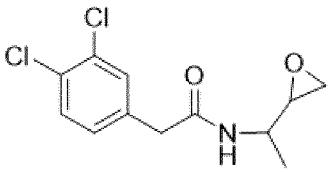
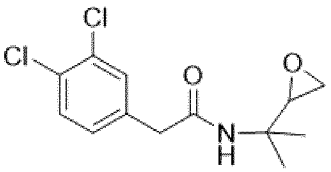
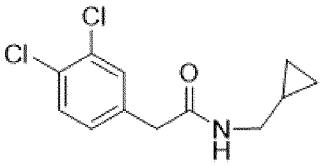
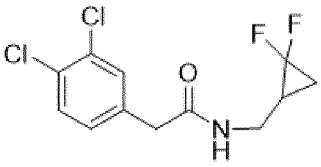
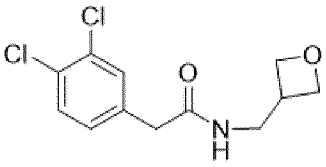
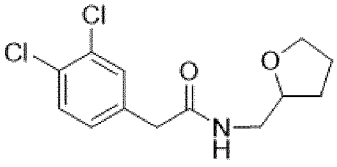
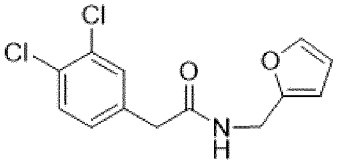
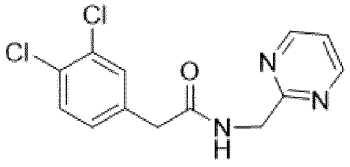
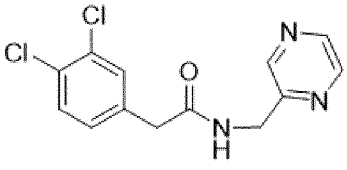
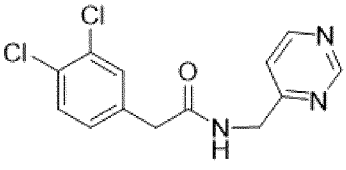
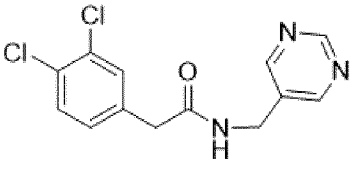
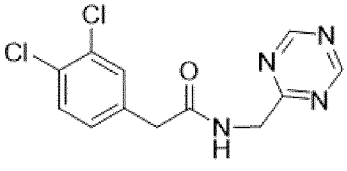
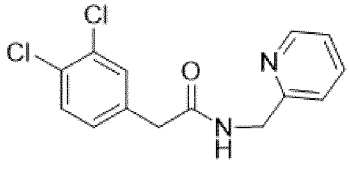
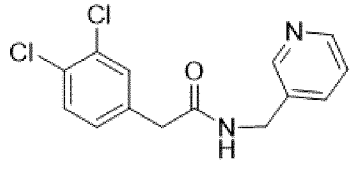
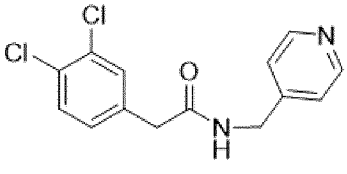
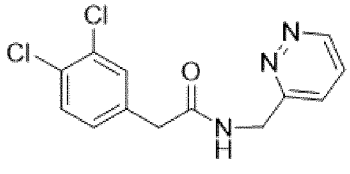
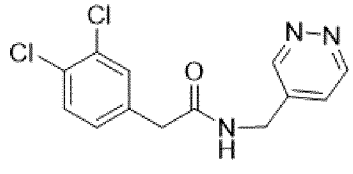
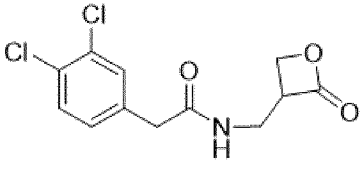
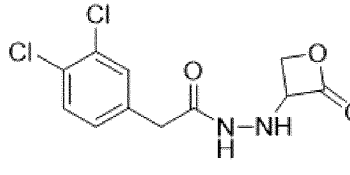
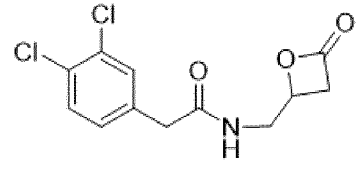
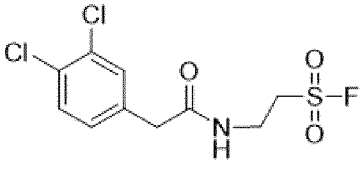
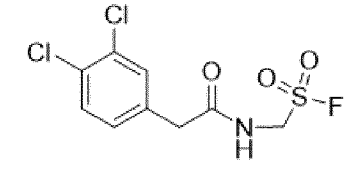
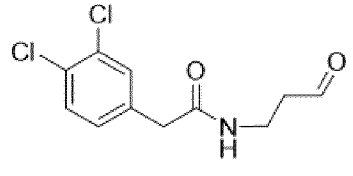
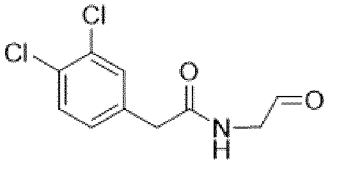
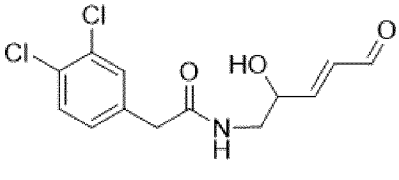
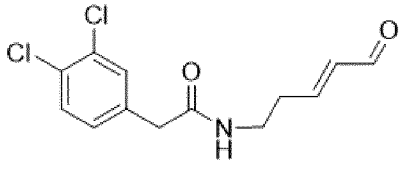
[0572] Вариант осуществления изобретения II–29. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–28 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^3 представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_8 алкилен.

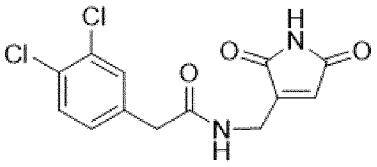
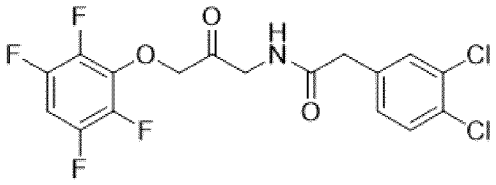
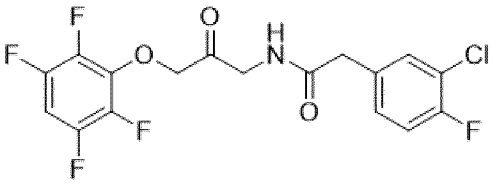
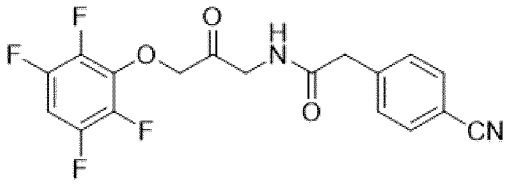
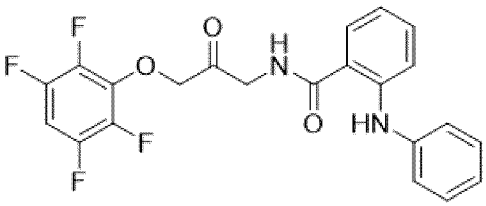
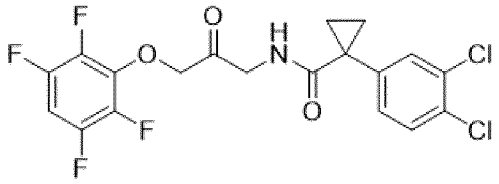
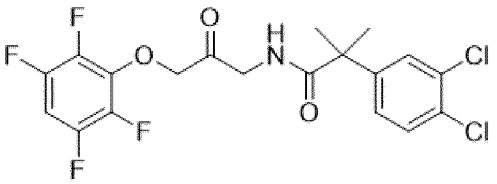
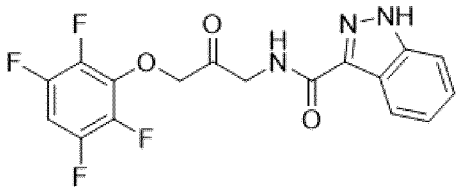
[0573] Вариант осуществления изобретения II–30. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–29 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^3 представляет собой незамещенный метилен.

[0574] Вариант осуществления изобретения II–31. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–30 или его фармацевтически приемлемая соль, где L^3 представляет собой  ,  ,  или  .

[0575] Вариант осуществления изобретения II–32. Соединение по варианту осуществления изобретения II–1 или II–2, где соединение представляет собой:

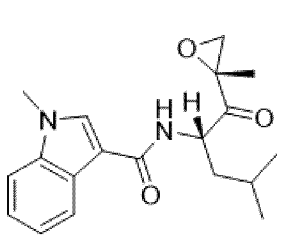
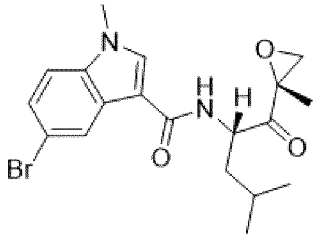
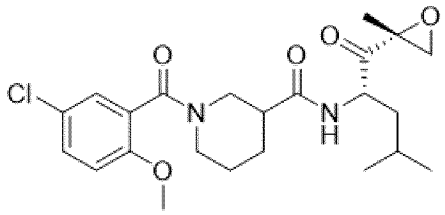
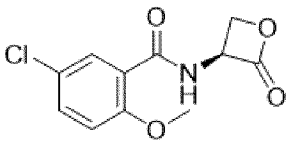
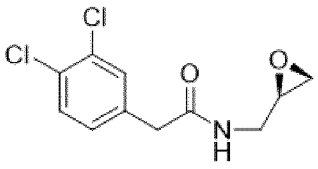
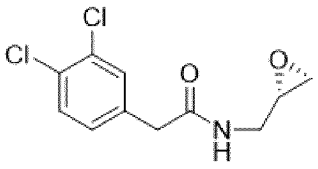
 ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

или

, или

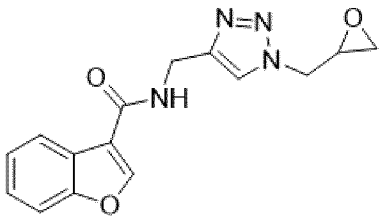
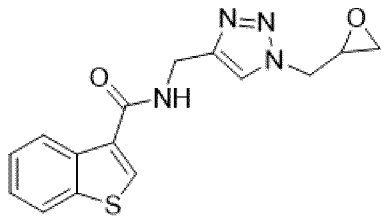
фармацевтически приемлемую соль любого из них.

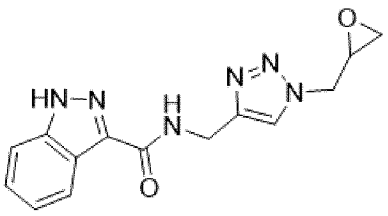
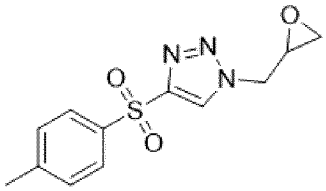
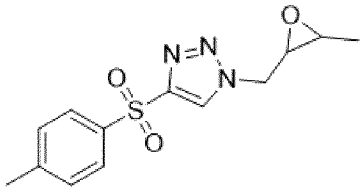
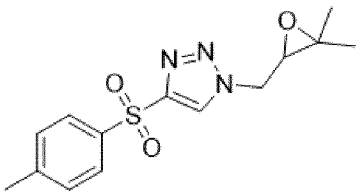
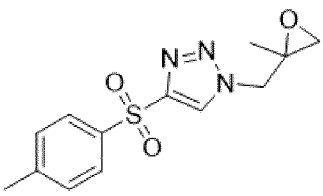
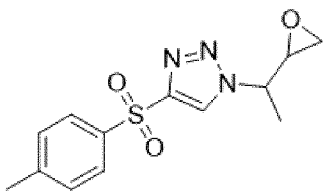
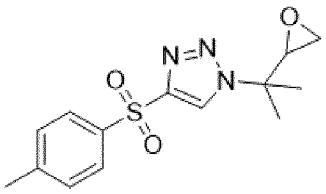
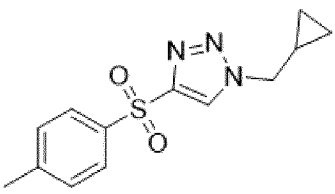
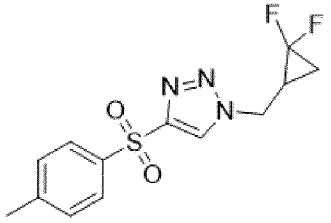
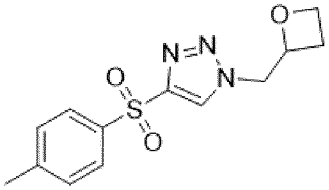
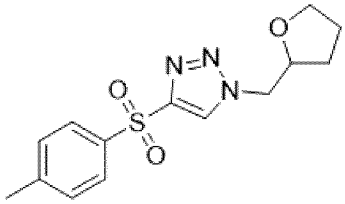
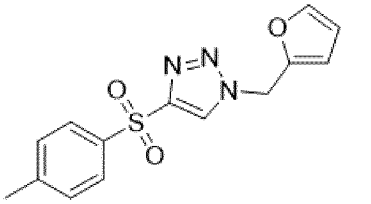
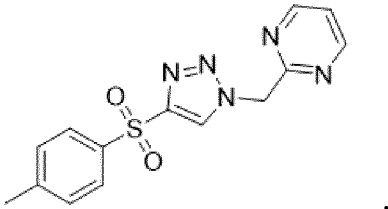
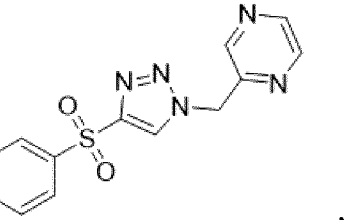
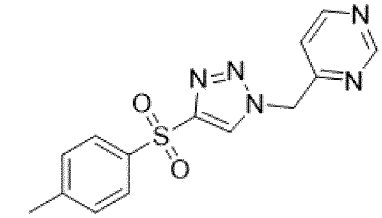
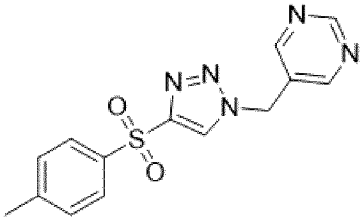
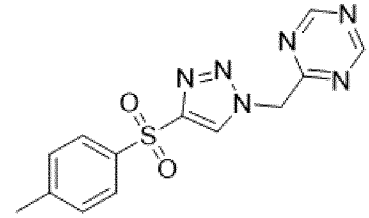
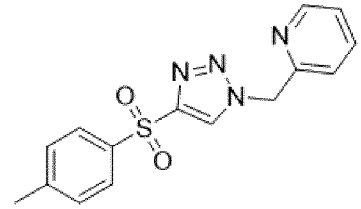
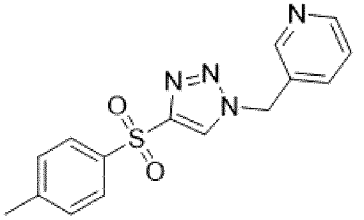
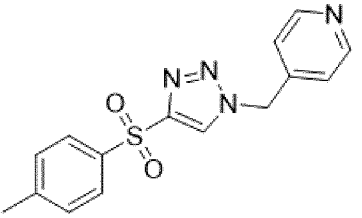
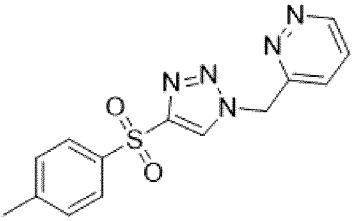
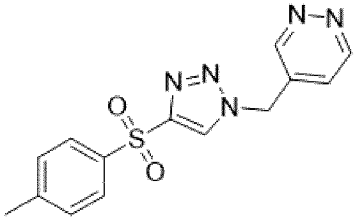
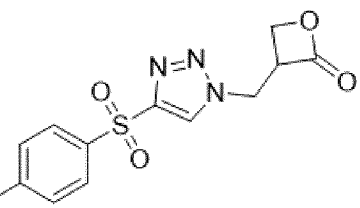
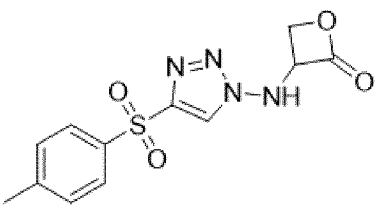
[0576] Вариант осуществления изобретения II–33. Соединение по варианту осуществления изобретения II–1 или II–2, где соединение представляет собой:


,

,

,

,

или

, или

фармацевтически приемлемую соль любого из них.

[0577] Вариант осуществления изобретения II–34. Соединение по варианту осуществления изобретения II–1 или II–11, где соединение представляет собой:

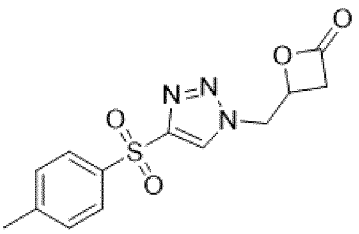
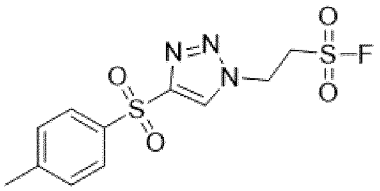
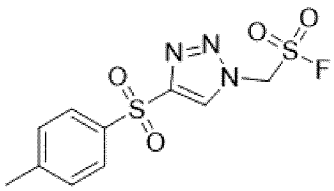
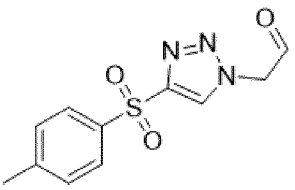
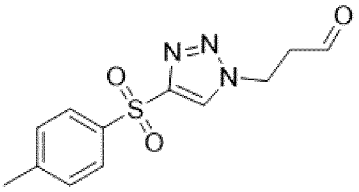
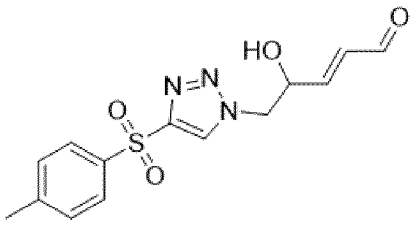
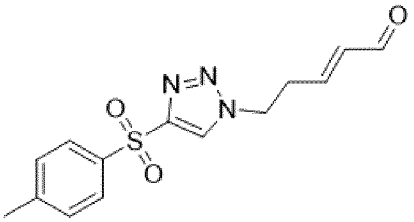
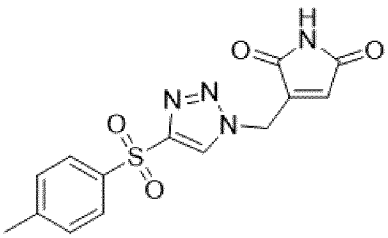
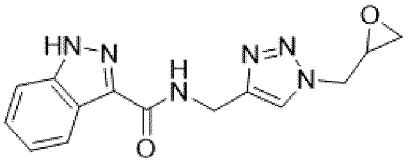
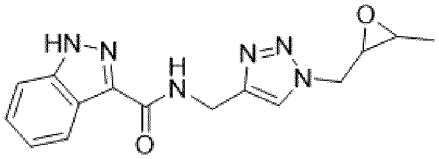
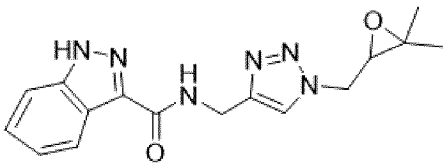
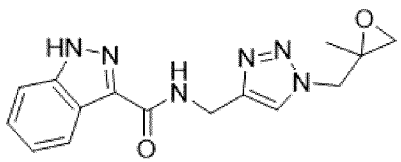
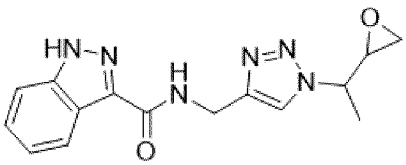
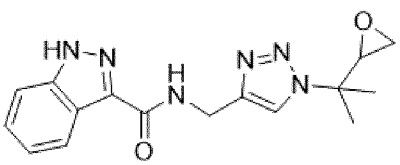
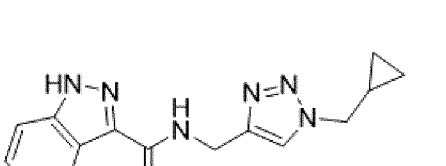
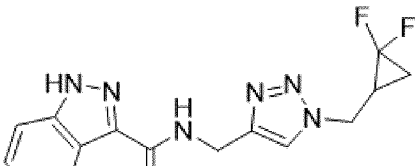
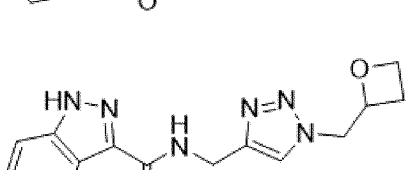
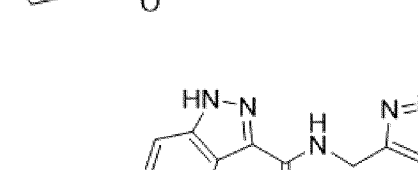

,

,

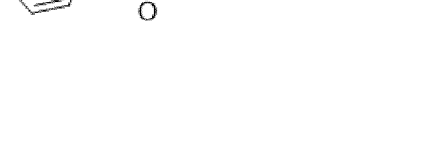

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

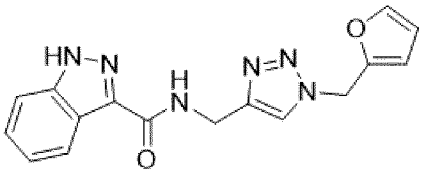
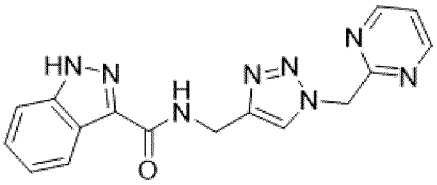
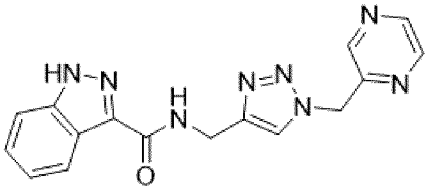
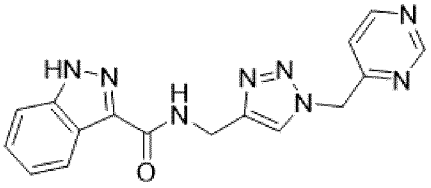
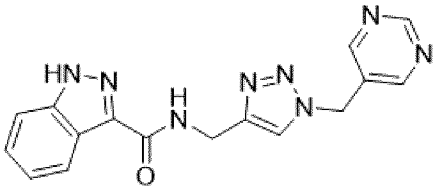
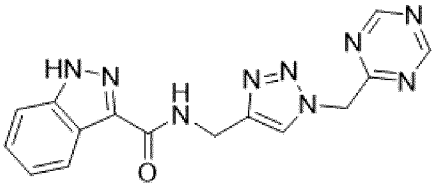
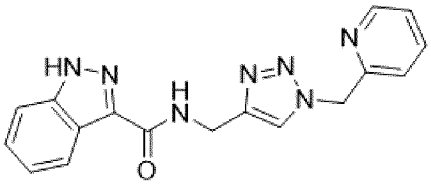
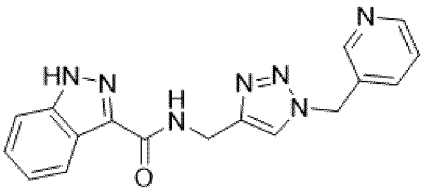
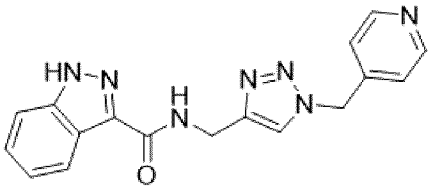
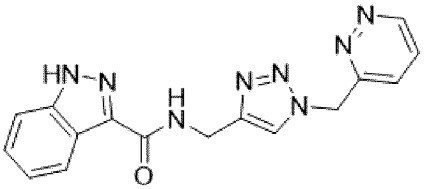
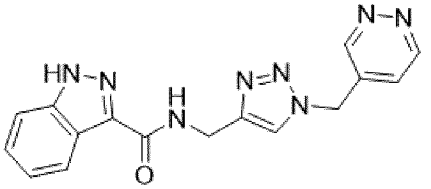
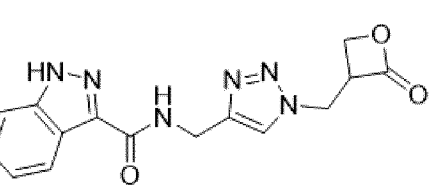
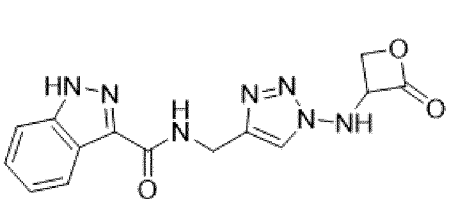
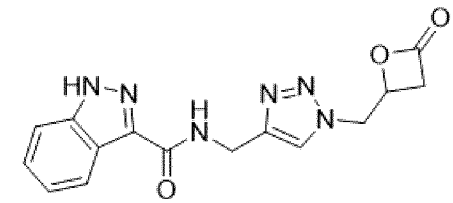
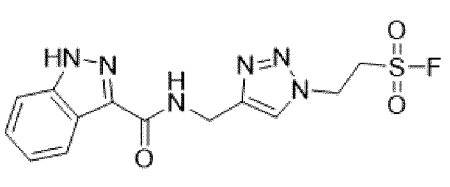
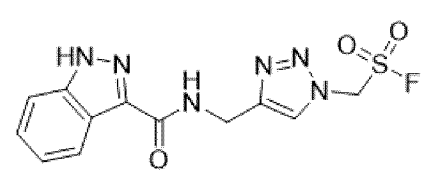
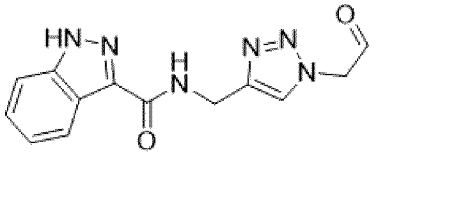
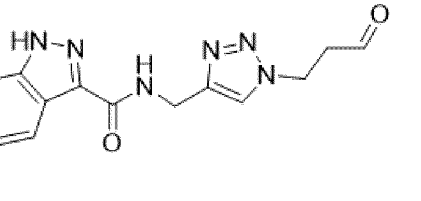
,

,

,

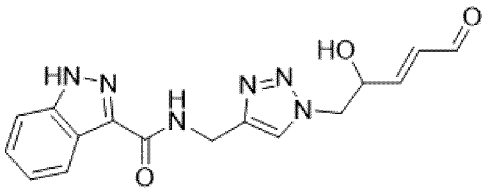
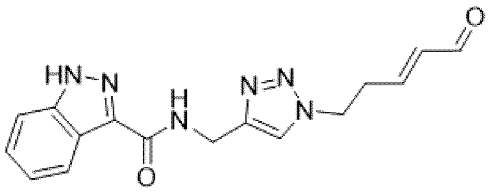
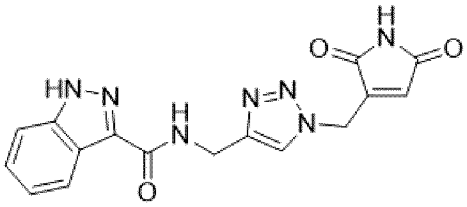
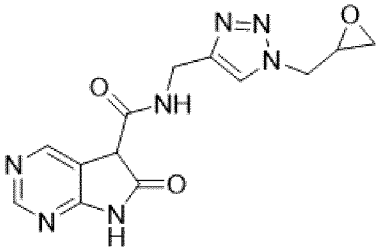
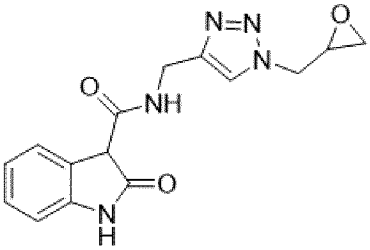
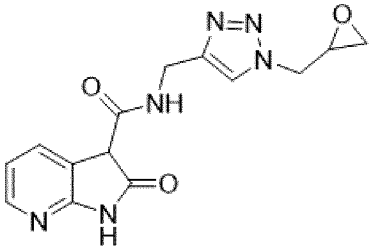
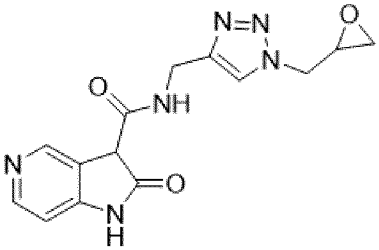
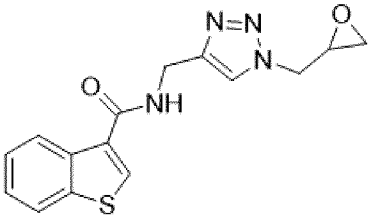
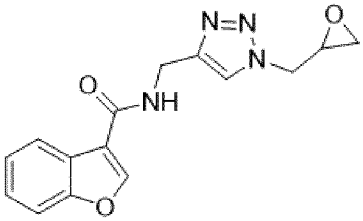
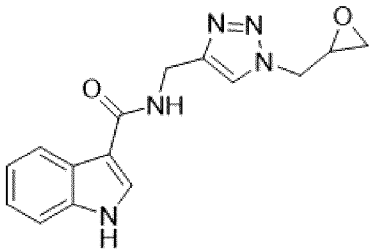
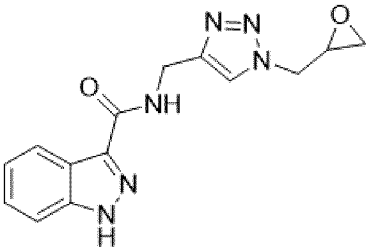
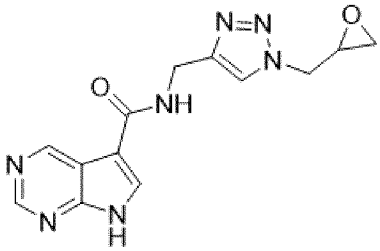
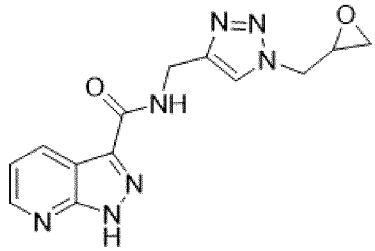
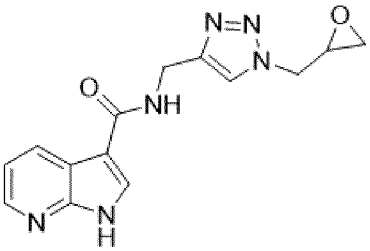
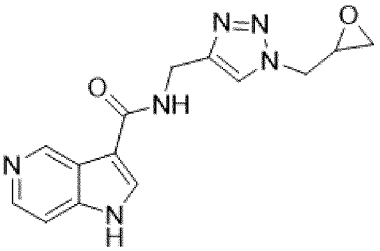
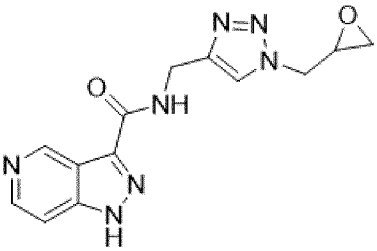
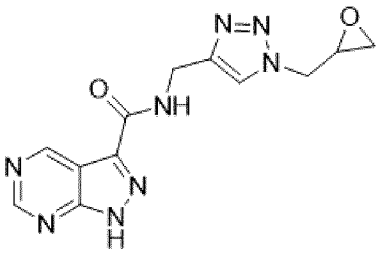
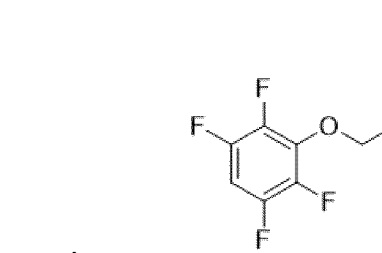
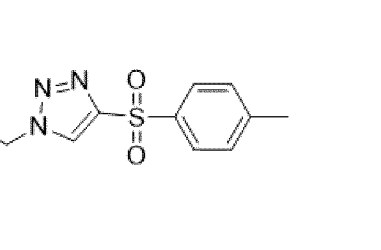

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

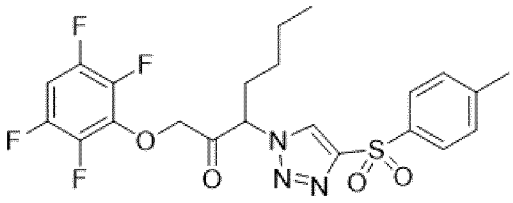
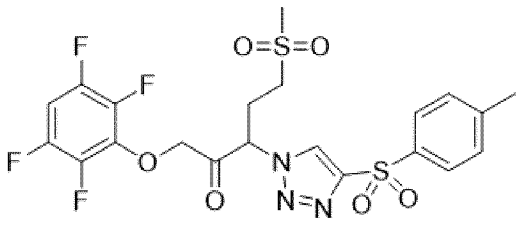
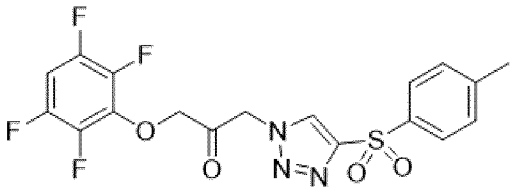
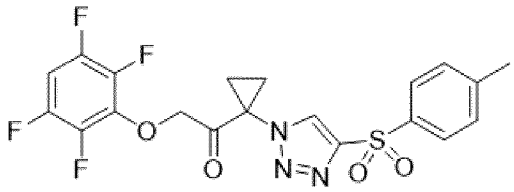
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

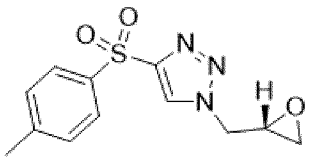
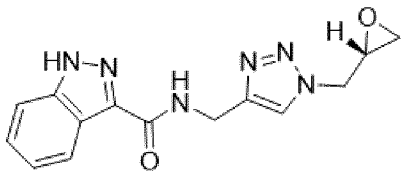
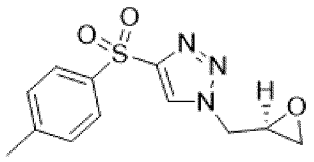
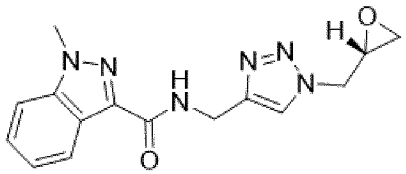
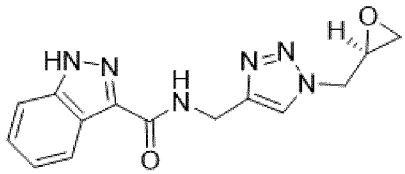
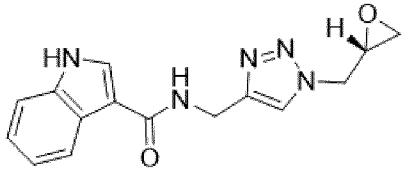
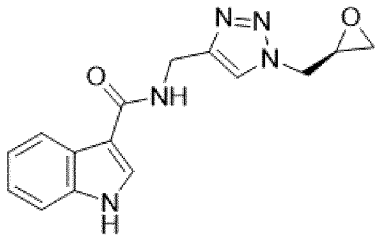
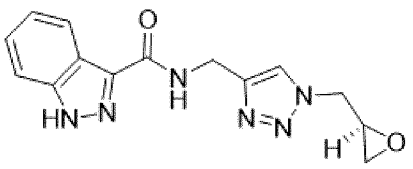
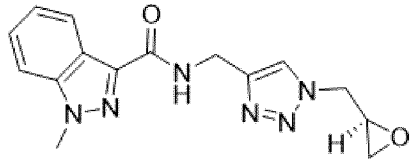
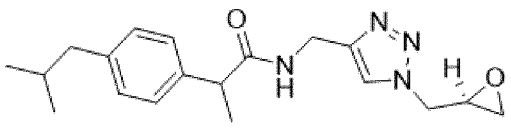
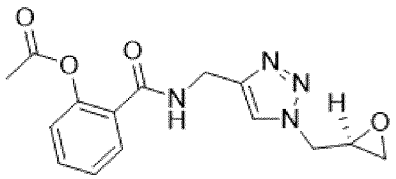
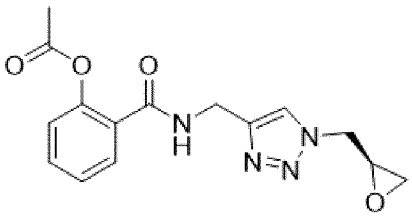
,

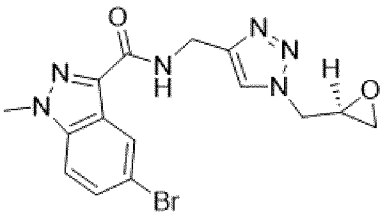
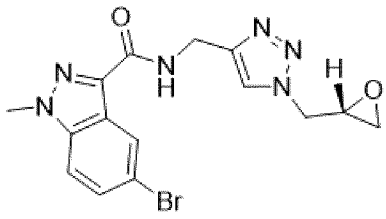
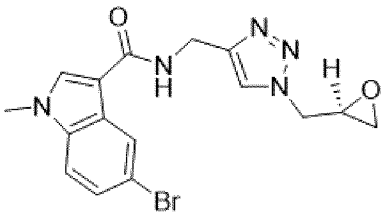
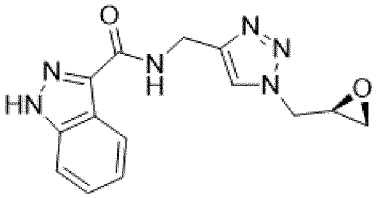
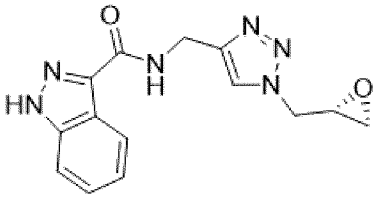
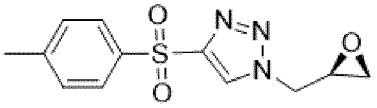
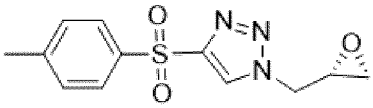
,


,

,

или

или

фармацевтически приемлемую соль любого из них.

[0578] Вариант осуществления изобретения II–35. Соединение по варианту осуществления изобретения II–1 или II–11, отличающееся тем, что соединение представляет собой:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

или

, или фармацевтически приемлемую соль любого из них.

[0579] Вариант осуществления изобретения II–36. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из вариантов реализации изобретения от II–1 до II–35 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0580] Вариант осуществления изобретения II–37. Способ снижения уровня белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по одному из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–35 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0581] Вариант осуществления изобретения II–38. Способ снижения уровня активности белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по одному из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–35 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0582] Вариант осуществления изобретения II–39. Способ по варианту осуществления изобретения II–37 или II–38, где соединение или его фармацевтически приемлемую соль приводят в контакт с аминокислотой, соответствующей H95 K–Ras человека.

[0583] Вариант осуществления изобретения II–40. Способ по варианту осуществления изобретения II–37 или II–38, где соединение или его фармацевтически приемлемая соль ковалентно связывается с аминокислотой, соответствующей H95 K–Ras человека.

[0584] Вариант осуществления изобретения II–41. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения от II–37 до II–40, где белок K–Ras представляет собой K–Ras 4A человека.

[0585] Вариант осуществления изобретения II–42. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения от II–37 to II–40, где белок K–Ras представляет собой K–Ras 4B человека.

[0586] Вариант осуществления изобретения II–43. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения II–37 или от II–39 до II–42, включающий снижение уровня

как K–Ras 4A человека, так и K–Ras 4B человека.

[0587] Вариант осуществления изобретения II–44. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения от II–38 до II–42, включающий снижение уровня как K–Ras 4A человека, так и K–Ras 4B человека.

[0588] Вариант осуществления изобретения II–45. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–35 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0589] Вариант осуществления изобретения II–46. Способ по варианту осуществления изобретения II–45, где расстройство представляет собой рак.

[0590] Вариант осуществления изобретения II–47. Способ по варианту осуществления изобретения II–46, где рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак легкого, рак толстой и прямой кишки, глиому зрительного пути, рабдомиосаркому, нейробластому, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, желудочно–кишечную стромальную опухоль, соматостатиномы, феохромоцитомы или рак молочной железы.

[0591] Вариант осуществления изобретения II–48. Способ по варианту осуществления изобретения II–45, где расстройство представляет собой нейрофиброматоз типа 1, синдром Нунан, кардио–фасцио–кожный синдром или синдром Легиуса.

[0592] Вариант осуществления изобретения II–49. Способ по любому из вариантов осуществления изобретения от II–45 до II–48, где расстройство связано с мутацией K–Ras.

[0593] Вариант осуществления изобретения II–50. Применение соединения по любому одному из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–35 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для снижения активности белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом.

[0594] Вариант осуществления изобретения II–51. Применение соединения по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–35 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для снижения уровня активности белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом.

[0595] Вариант осуществления изобретения II–52. Применение по варианту осуществления изобретения II–50 или II–51, где белок K–Ras представляет собой K–Ras 4B человека.

[0596] Вариант осуществления изобретения II–53. Применение соединения по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–35 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0597] Вариант осуществления изобретения II–54. Применение по варианту осуществления изобретения II–53, где расстройство представляет собой рак.

[0598] Вариант осуществления изобретения II–55. Применение по варианту осуществления изобретения II–54, где рак представляет собой рак поджелудочной железы,

рак легкого, рак толстой и прямой кишки, глиому зрительного пути, рабдомиосаркому, нейробластому, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, желудочно–кишечную стромальную опухоль, соматостатиномы, феохромоцитомы или рак молочной железы.

[0599] Вариант осуществления изобретения II–56. Применение по варианту осуществления изобретения II–53, где расстройство представляет собой нейрофиброматоз типа 1, синдром Нунан, кардио–фасцио–кожный синдром или синдром Легиуса.

[0600] Вариант осуществления изобретения II–57. Применение по любому одному из вариантов осуществления изобретения от II–53 до II–56, где расстройство связано с мутацией K–Ras.

[0601] Вариант осуществления изобретения II–58. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–35 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе снижения уровня белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом.

[0602] Вариант осуществления изобретения II–59. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1 до II–35 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе снижения уровня активности белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом.

[0603] Вариант осуществления изобретения II–60. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения II–58 или II–59, где белок K–Ras представляет собой K–Ras 4B человека.

[0604] Вариант осуществления изобретения II–61. Соединение по любому из вариантов осуществления изобретения от II–1до II–35 или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

[0605] Вариант осуществления изобретения II–62. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения II–61, где расстройство представляет собой рак.

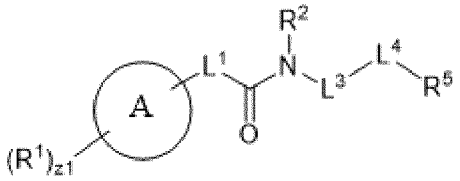
[0606] Вариант осуществления изобретения II–63. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения II–62, где рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак легкого, рак толстой и прямой кишки, глиому зрительного пути, рабдомиосаркому, нейробластому, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, желудочно–кишечную стромальную опухоль, соматостатиномы, феохромоцитомы или рак молочной железы.

[0607] Вариант осуществления изобретения II–64. Соединение для применения по варианту осуществления изобретения II–61, где расстройство представляет собой нейрофиброматоз типа 1, синдром Нунан, кардио–фасцио–кожный синдром или синдром Легиуса.

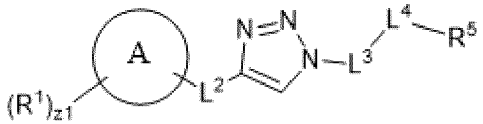
[0608] Вариант осуществления изобретения II–65. Соединение для применения по любому из вариантов осуществления изобретения от II–61 до II– 64, где расстройство связано с мутацией K–Ras.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы:



(I) или



(II);

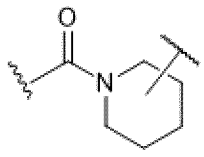
или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–C(O)R^{1C}$, $–C(O)–OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $–C(O)R^{2A}$, $–C(O)OR^{2A}$, $–C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен или 

,

причем, когда кольцо A представляет собой арил, то L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный циклоалкилен;

L^3 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^3)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^3)–$, $–N(R^3)C(O)–$, $–N(R^3)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^3)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, $–CX^3_3$, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $–C(O)R^{3A}$, –

$C(O)OR^{3A}$, $–C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^4)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^4)–$, $–N(R^4)C(O)–$, $–N(R^4)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^4)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

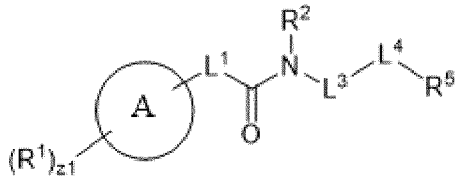
заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (I):



(I),

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

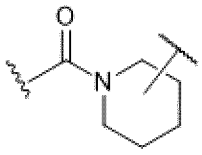
Кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–C(O)R^{1C}$, $–C(O)–OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $–C(O)R^{2A}$, $–C(O)OR^{2A}$, $–C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен или  ,

причем когда кольцо A представляет собой арил, то L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный циклоалкилен;

L^3 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^3)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^3)–$, $–N(R^3)C(O)–$, $–N(R^3)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^3)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, $–CX^3_3$, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $–C(O)R^{3A}$, $–C(O)OR^{3A}$, $–C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или

незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^4)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^4)–$, $–N(R^4)C(O)–$, $–N(R^4)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^4)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся

тем, что:

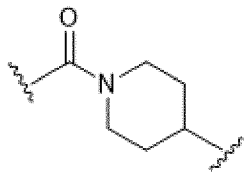
Кольцо A представляет собой гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC{=}(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–C(O)R^{1C}$, $–C(O)–OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $–C(O)R^{2A}$, $–C(O)OR^{2A}$, $–C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен или 

;

L^3 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^3)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^3)–$, $–N(R^3)C(O)–$, $–N(R^3)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^3)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, $–CX^3_3$, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $–C(O)R^{3A}$, $–C(O)OR^{3A}$, $–C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^4)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^4)–$, $–N(R^4)C(O)–$, $–N(R^4)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^4)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный

гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

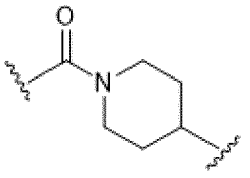
4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

Кольцо A представляет собой гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, –CN, $–SO_{n1}R^{1D}$, $–SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–OR^{1D}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, $–OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$ или замещенный или незамещенный алкил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или  ;

L^3 представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен;

L^4 представляет собой связь, –O–, $–N(R^4)–$ или –C(O)–;

R^4 представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

R^5 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой водород, $–CX_3$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый X, X^1 и X^2 независимо представляют собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

5. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (I), или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо A представляет собой арил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–C(O)R^{1C}$, $–C(O)–OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $–C(O)R^{2A}$, $–C(O)OR^{2A}$, $–C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^1 представляет собой связь, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный циклоалкилен;

L^3 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^3)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^3)–$, $–N(R^3)C(O)–$, $–N(R^3)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^3)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, $–CX^3_3$, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $–C(O)R^{3A}$, $–C(O)OR^{3A}$, $–C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^4)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^4)–$, $–N(R^4)C(O)–$, $–N(R^4)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^4)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

Кольцо A представляет собой арил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, –CN, $–SO_{n1}R^{1D}$, $–SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–OR^{1D}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, $–OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$ или замещенный или незамещенный алкил;

L^1 представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен;

L^3 представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен;

L^4 представляет собой связь, –O–, $–N(R^4)–$ или –C(O)–;

R^4 представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил;

R^5 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C} и R^{1D} независимо представляет собой водород, $–CX_3$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый X, X^1 и X^2 независимо представляют собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

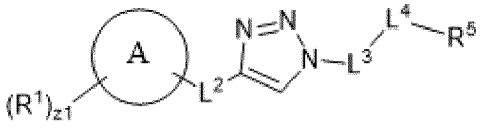
m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

7. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^1 представляет собой незамещенный алкилен.

8. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^1 представляет собой алкилен, замещенный циклоалкилом.

9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^1 представляет собой связь.

10. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение имеет формулу (II):



(II);

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{1D}$, $SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–NHNR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–NHC=(O)NHNR^{1A}R^{1B}$, $–NHC(O)NR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–C(O)R^{1C}$, $–C(O)–OR^{1C}$, $C(O)NR^{1A}R^{1B}$, OR^{1D}, $–NR^{1A}SO_2R^{1D}$, $–NR^{1A}C(O)R^{1C}$, $–NR^{1A}C(O)OR^{1C}$, $NR^{1A}OR^{1C}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных заместителя R^1 необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

R^2 независимо представляет собой водород, CX^2_3, $–CHX^2_2$, $–CH_2X^2$, $–C(O)R^{2A}$, $–C(O)OR^{2A}$, $–C(O)NR^{2A}R^{2B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил;

L^3 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^3)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^3)–$, $–N(R^3)C(O)–$, $–N(R^3)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^3)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^3 независимо представляет собой водород, $–CX^3_3$, $–CHX^3_2$, $–CH_2X^3$, $–C(O)R^{3A}$, $–C(O)OR^{3A}$, $–C(O)NR^{3A}R^{3B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

L^4 представляет собой связь, $–S(O)_2–$, $–N(R^4)–$, –O–, –S–, –C(O)–, $–C(O)N(R^4)–$, $–N(R^4)C(O)–$, $–N(R^4)C(O)NH–$, $–NHC(O)N(R^4)–$, –C(O)O–, –OC(O)–, замещенный или незамещенный алкилен, замещенный или незамещенный гетероалкилен, замещенный или незамещенный циклоалкилен, замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен, замещенный или незамещенный арилен или замещенный или незамещенный гетероарилен;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил, замещенный или незамещенный гетероарил или E;

E представляет собой гистидин–связывающий фрагмент;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{2A}, R^{2B}, R^{3A}, R^{3B}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, CX_3, CN, COOH, $CONH_2$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

заместители R^{1A} и R^{1B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{2A} и R^{2B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{3A} и R^{3B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

заместители R^{4A} и R^{4B}, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

каждый X, X^1, X^2, X^3 и X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что:

Кольцо A представляет собой арил или гетероарил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, –CN, $–SO_{n1}R^{1D}$, $–SO_{v1}NR^{1A}R^{1B}$, $–ONR^{1A}R^{1B}$, $–N(O)_{m1}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, $–OR^{1D}$, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, $–OCH_2X^1$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

z1 равно целому числу от 0 до 4;

L^2 представляет собой S, SO, $S(O)_2$, –NHC(O)–, –C(O)NH–, $–C(O)NHCH_2–$, –

$CH_2NHC(O)$–, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен;

L^3 представляет собой связь или замещенный или незамещенный алкилен;

L^4 представляет собой связь, –O–, $–N(R^4)–$ или –C(O)–;

R^4 независимо представляет собой водород, CX^4_3, $–CHX^4_2$, $–CH_2X^4$, $–C(O)R^{4A}$, $–C(O)OR^{4A}$, $–C(O)NR^{4A}R^{4B}$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^5 представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый R^{1A}, R^{1B}, R^{1C}, R^{1D}, R^{4A} и R^{4B} независимо представляет собой водород, $–X_3$, CHX_2, CH_2X, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

каждый X, X^1, X^4 независимо представляет собой –F, –Cl, –Br или –I;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4; и

m1 и v1 независимо равны 1 или 2.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^2 представляет собой $S(O)_2$, –C(O)NH–, $–C(O)NHCH_2–$, замещенный или незамещенный алкилен или замещенный или незамещенный гетероалкилен.

13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^2 представляет собой замещенный гетероалкилен.

14. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^2 представляет собой $–S(O)_2$ или $–C(O)NHCH_2–$.

15. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^1 независимо представляет собой галоген, $–OR^{1D}$, $–NR^{1A}R^{1B}$, –CN или замещенный или незамещенный алкил, причем каждый R^{1A}, R^{1B} и R^{1D} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что каждый R^1 независимо представляет собой галоген, –CN, $–CX^1_3$, CHX^1_2, $–CH_2X^1$, $–OCX^1_3$, $–OCHX^1_2$, $–OCH_2X^1$, $–OR^{1D}$ или $–NR^{1A}R^{1B}$, причем каждый R^{1A}, R^{1B} и R^{1D} независимо представляет собой водород, замещенный или незамещенный алкил или замещенный или незамещенный арил.

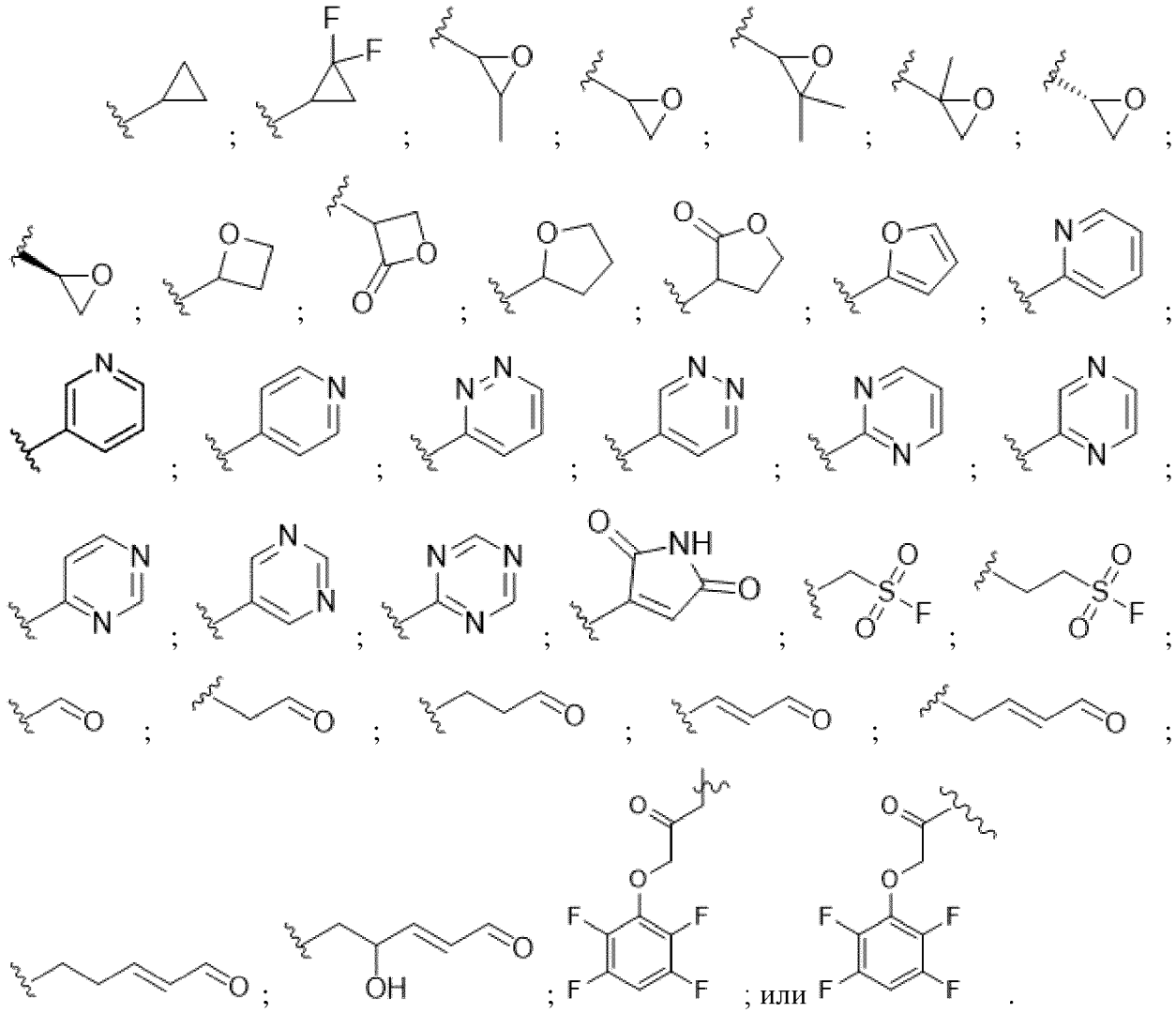
17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой замещенный $C_1–C_6$ алкил, замещенный или незамещенный 3–6–членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный

или незамещенный 5–6 членный гетероарил.

18. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой R^{13}–замещенный C_1–C_6 алкил, где R^{13} независимо выбирают из группы, состоящей из $–OR^{14}$, оксо и $–S(O)_2R^{14}$, причем каждый R^{14} независимо представляет собой водород, галоген или замещенный или незамещенный арил.

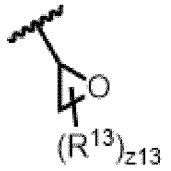
19. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой замещенный или незамещенный 3–6–членный гетероциклоалкил.

20. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой:



; или .

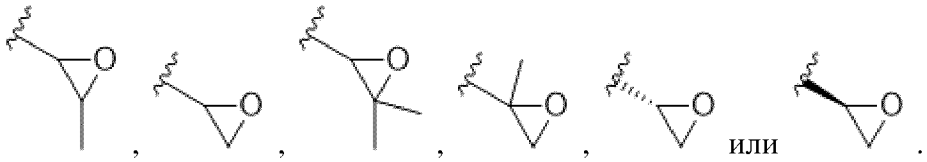
21. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой:



,

где R^{13} представляет собой водород, галоген, замещенный или незамещенный алкил; и z13 равно целому числу от 0 до 3.

22. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R^5 представляет собой:



23. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой арил.

24. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой фенил.

25. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой 5–10–членный гетероарил.

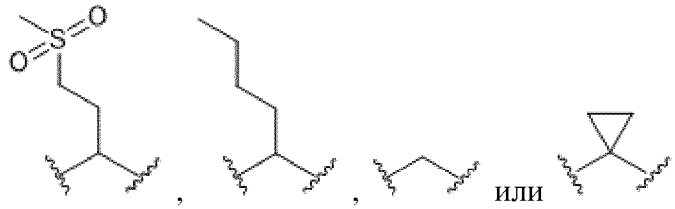
26. Соединение по п. 25 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой индолинил, индазолил, бензимидазолил, бензоксазолил, азаиндолил, пуринил, индолил, пиразинил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, бензофуранил, индолил или бензотиенил.

27. Соединение по п. 26 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что кольцо A представляет собой индолил.

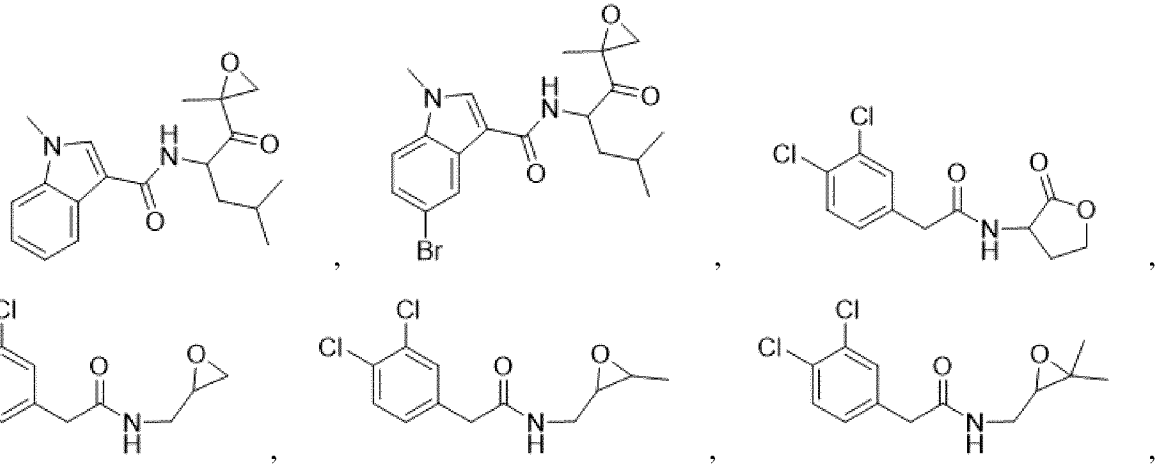
28. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^3 представляет собой замещенный или незамещенный C_1–C_8 алкилен.

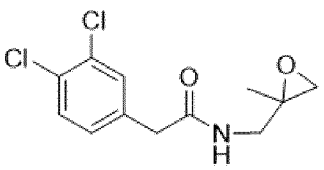
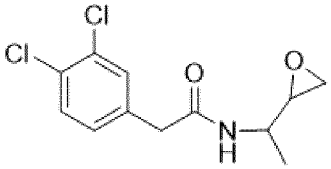
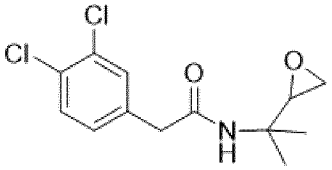
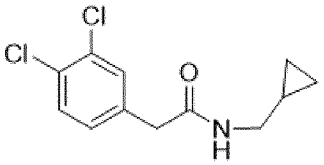
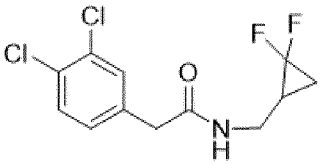
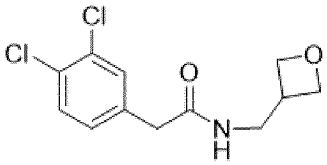
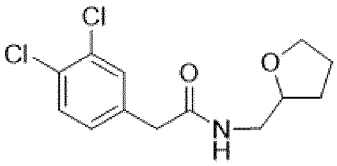
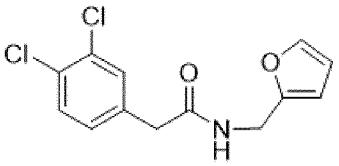
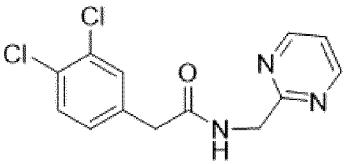
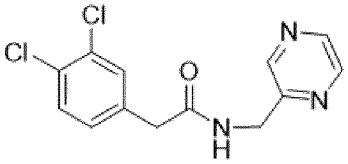
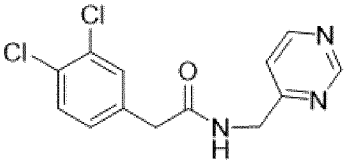
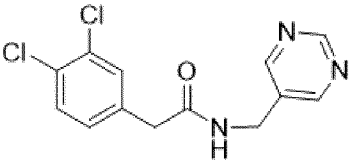
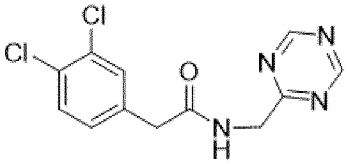
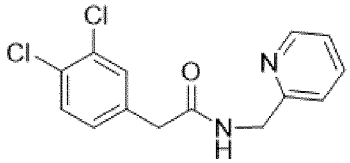
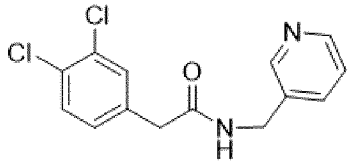
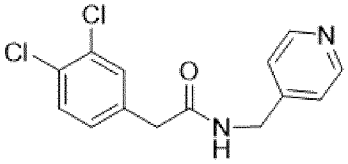
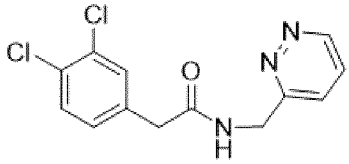
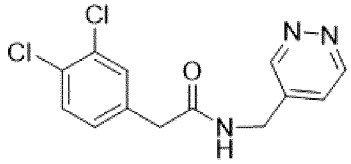
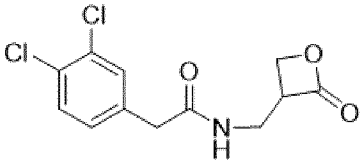
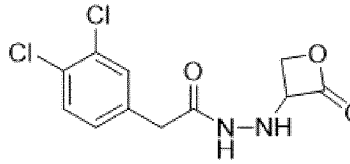
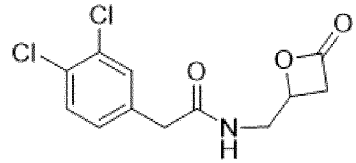
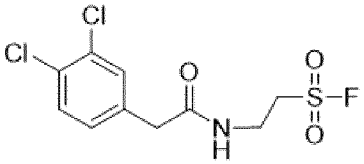
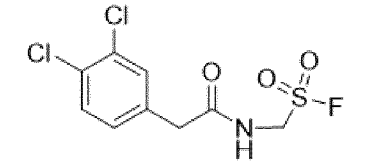
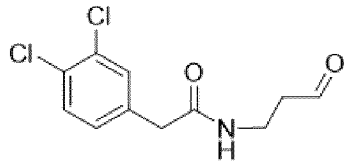
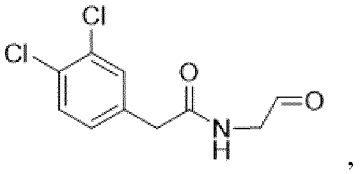
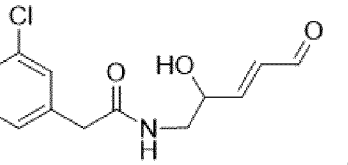
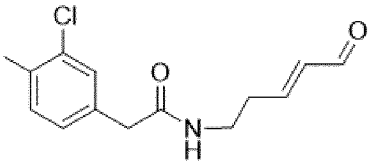
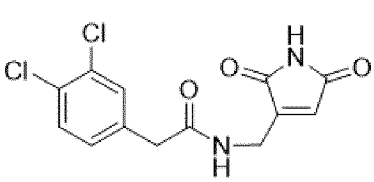
29. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^3 представляет собой незамещенный метилен:

30. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что L^3 представляет собой



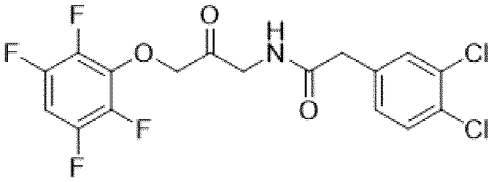
31. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой:

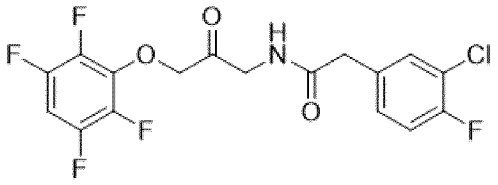
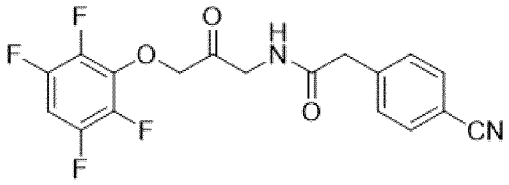
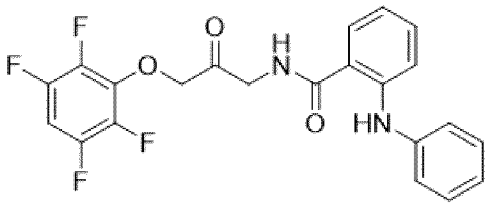
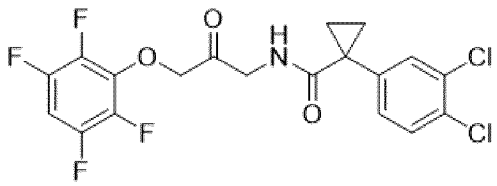
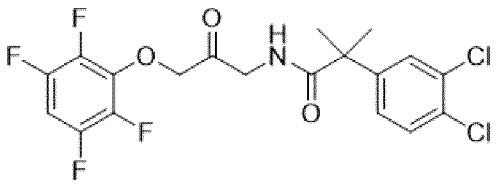
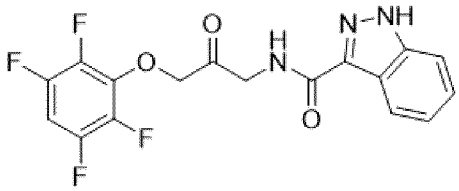



,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

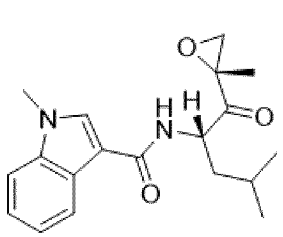
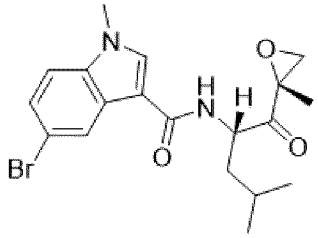
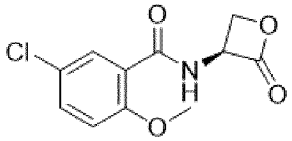
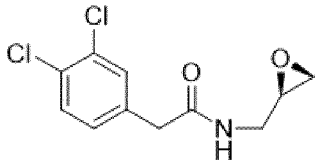
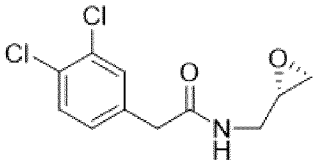
,

,

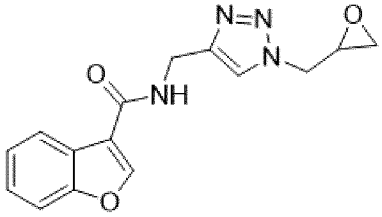
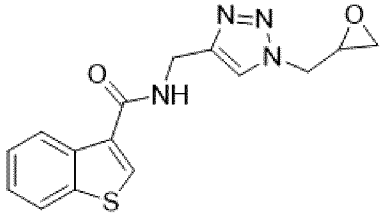
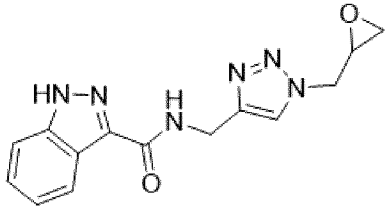
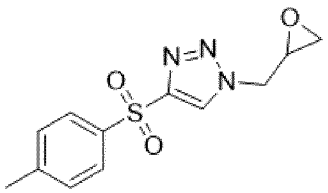
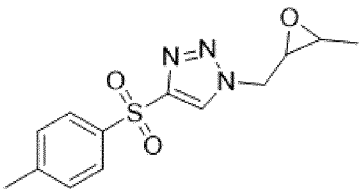
,

,

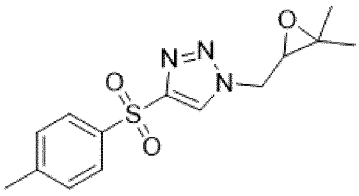
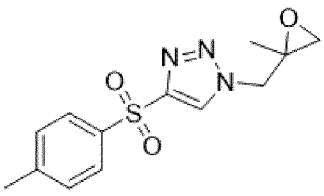
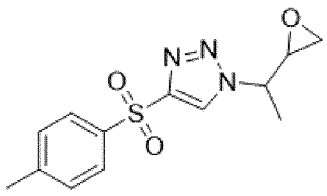
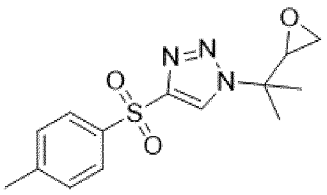
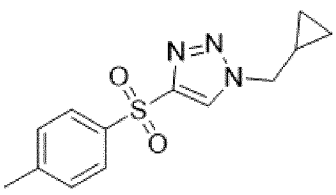
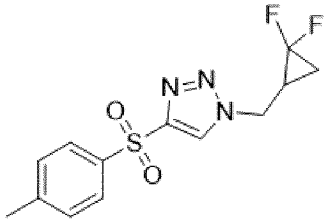
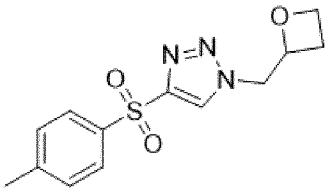
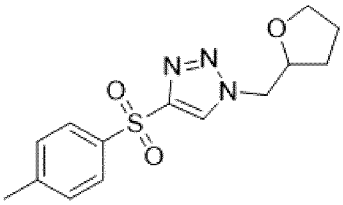
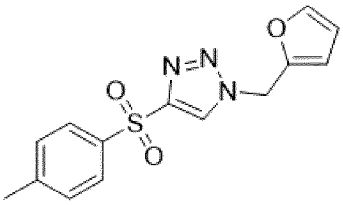
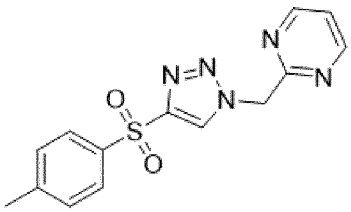
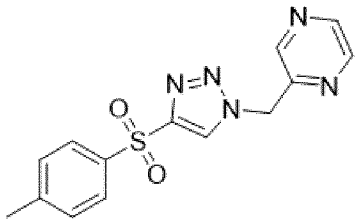
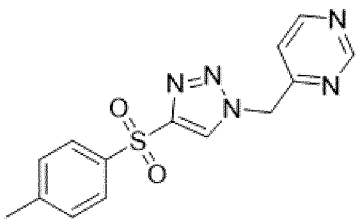
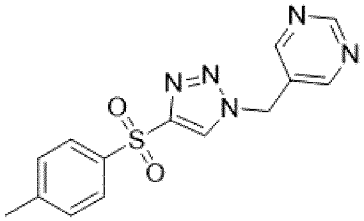
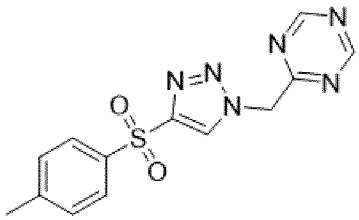
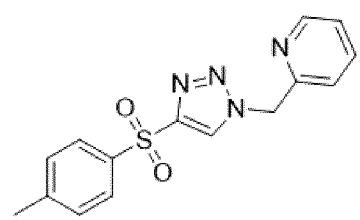
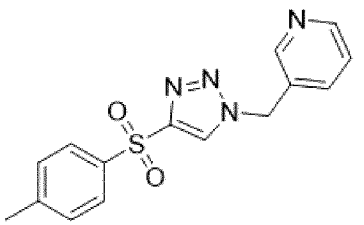
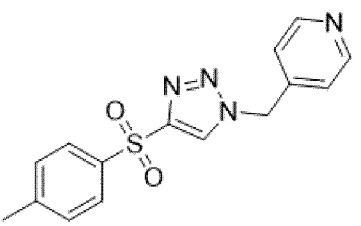
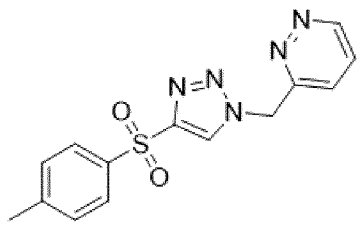
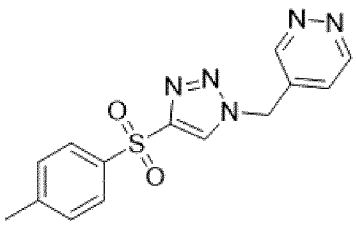
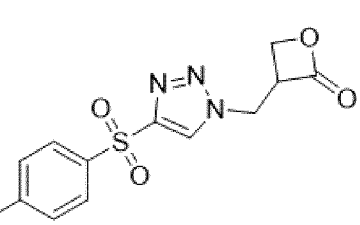
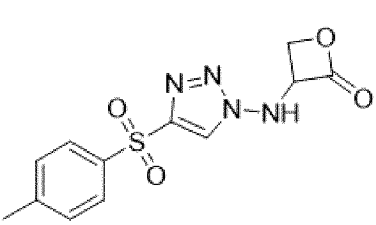
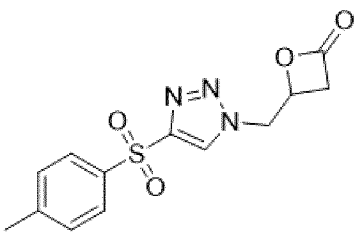
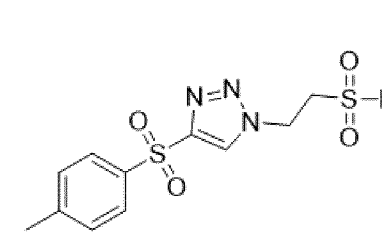
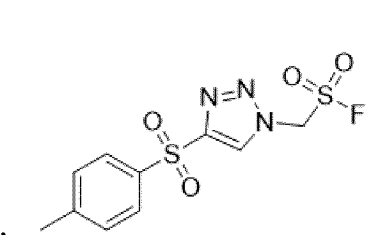

,

,

,

,

или

, или фармацевтически приемлемую соль любого из них.

32. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой:


,

,

,

или

, или фармацевтически приемлемую соль любого из них.

33. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой:

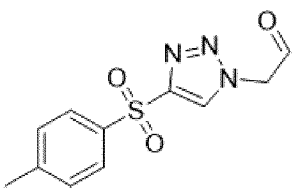
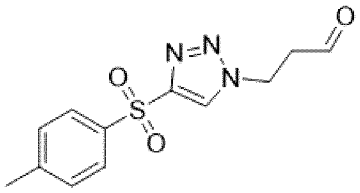
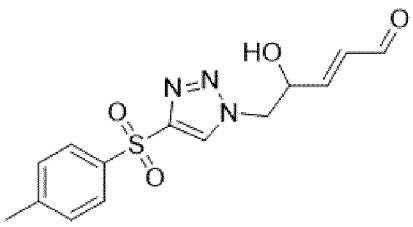
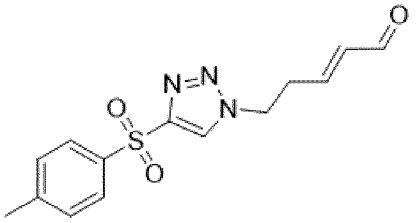
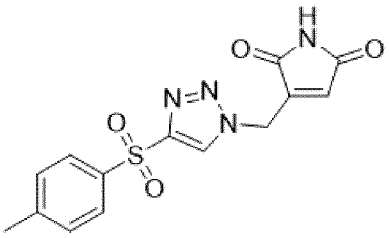
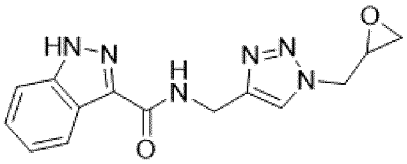
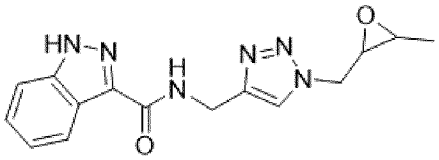
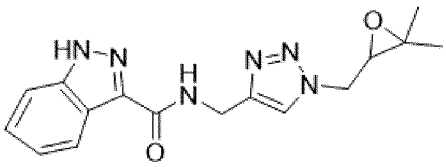
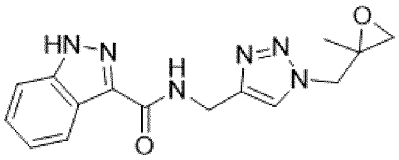
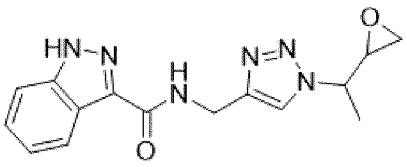
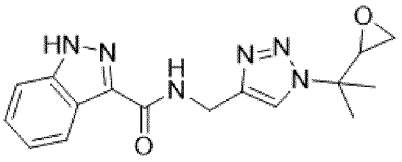
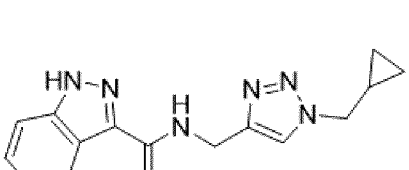
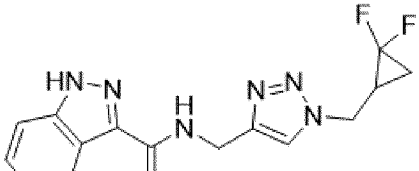
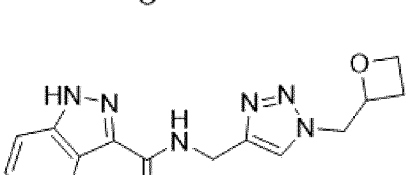

,

,

,

,

,

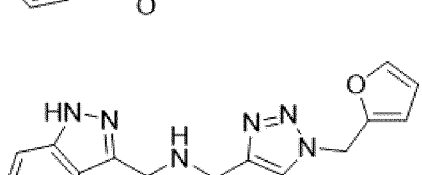
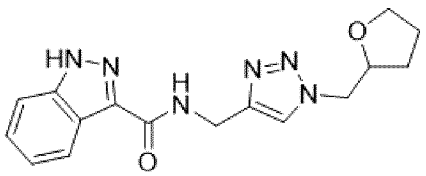
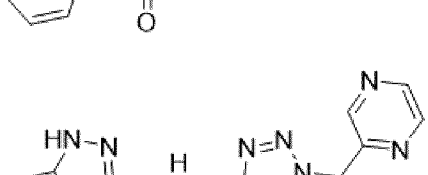
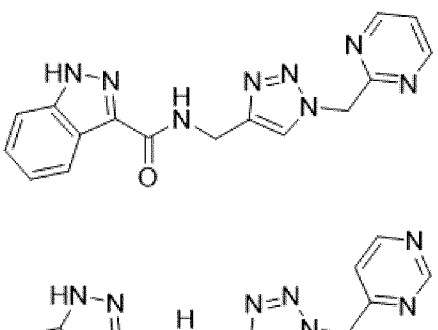

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

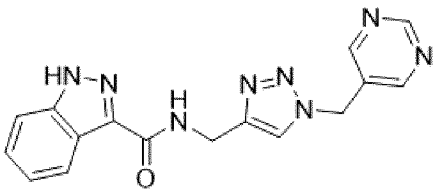
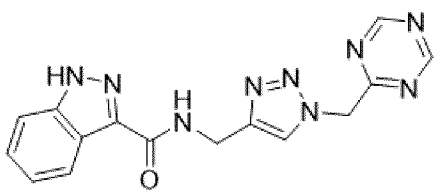
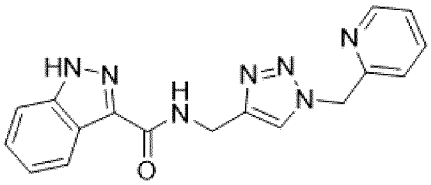
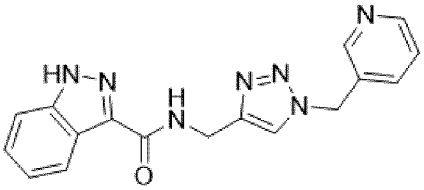
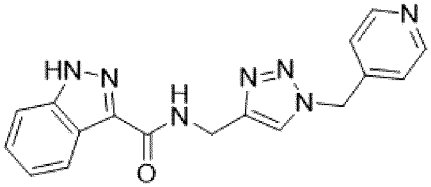
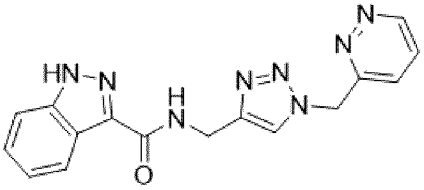
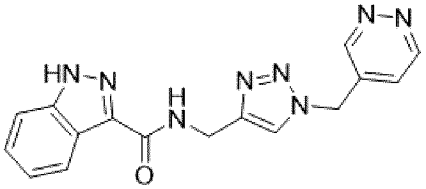
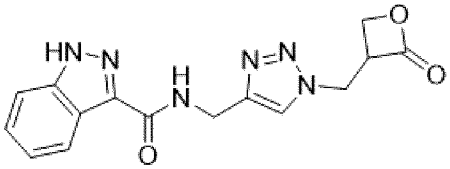
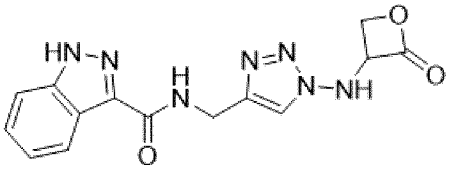
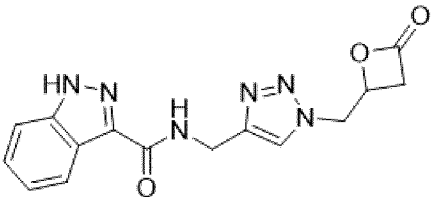
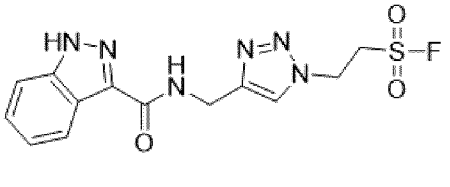
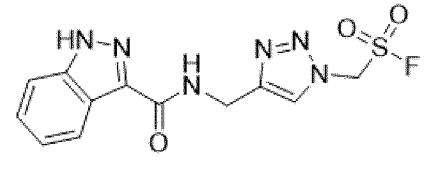
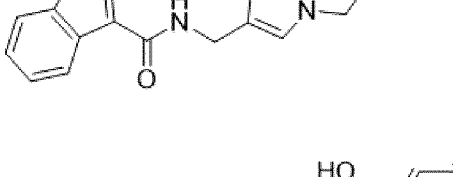
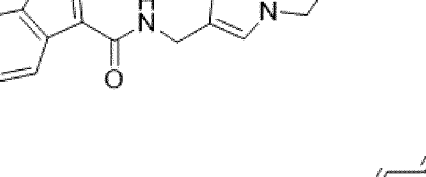
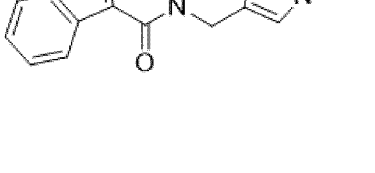
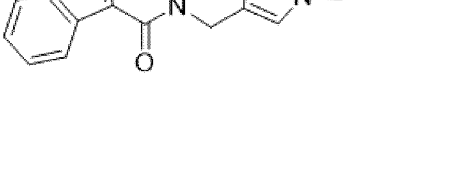
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

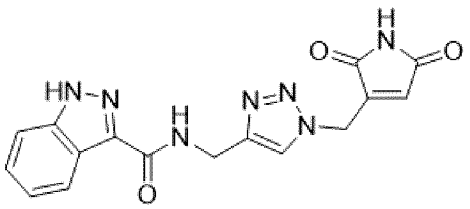
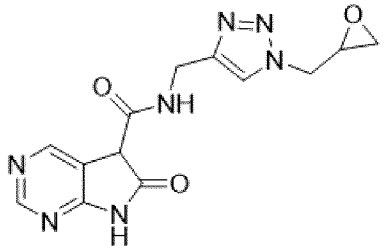
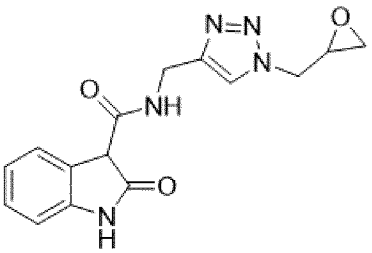
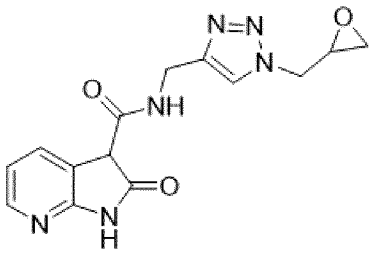
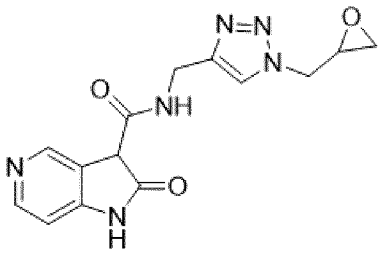
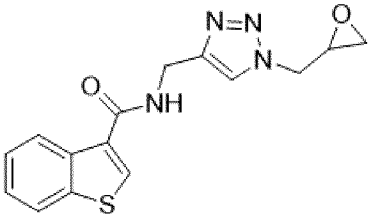
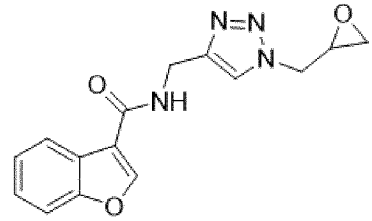
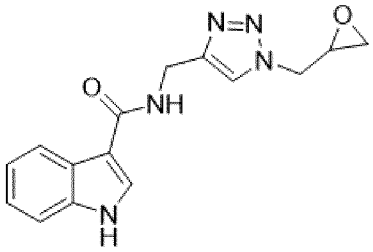
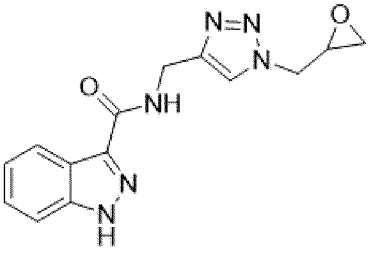
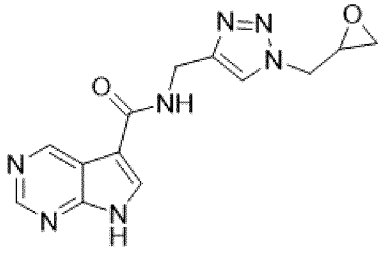
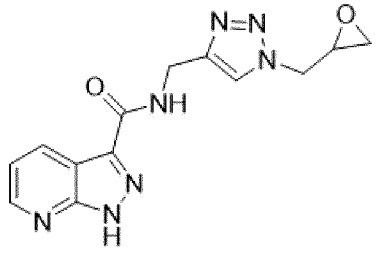
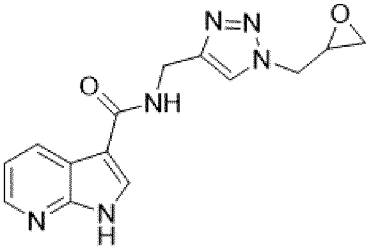
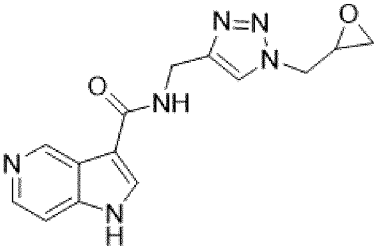
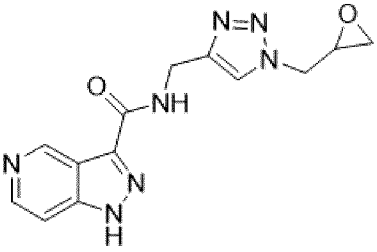
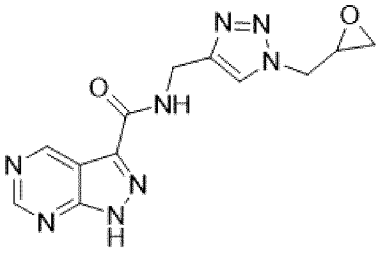
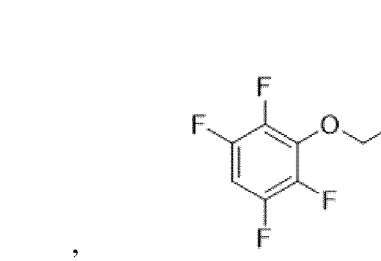
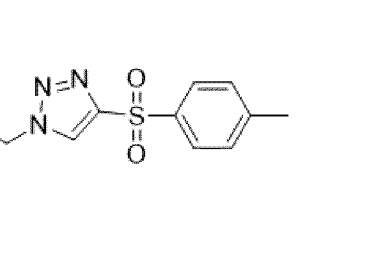
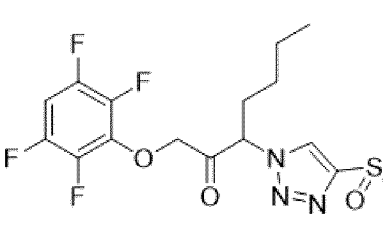
,

,

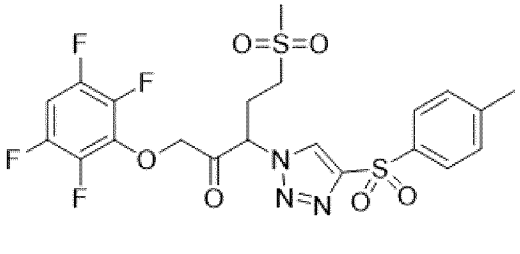

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

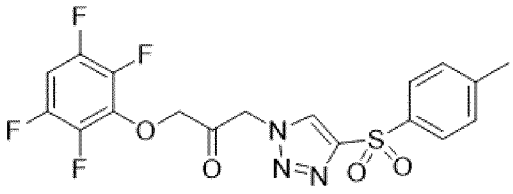
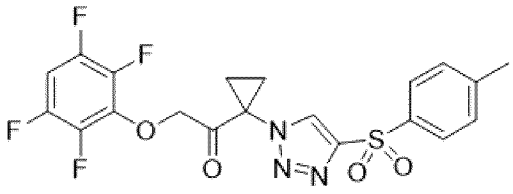
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

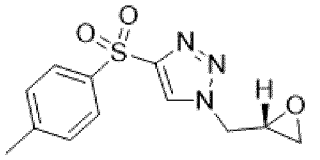
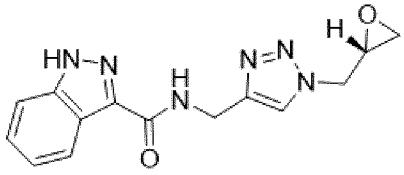
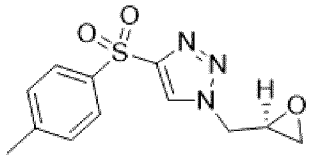
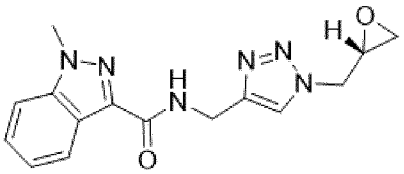
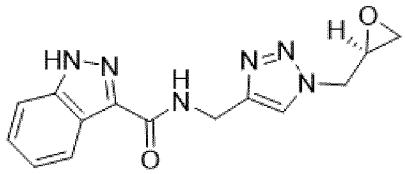
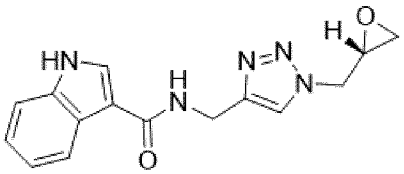
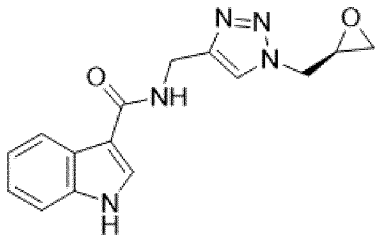
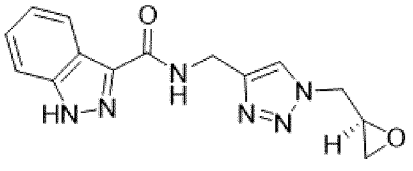
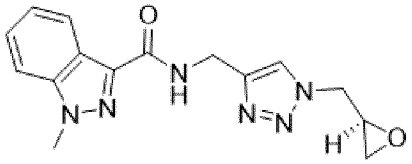
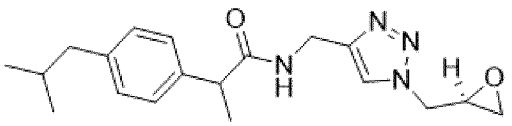
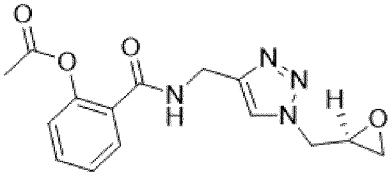
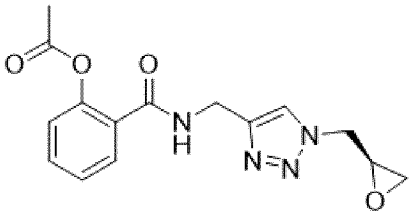
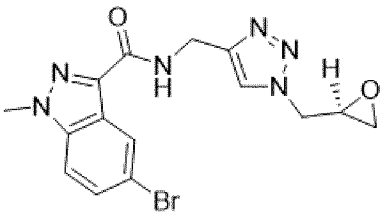
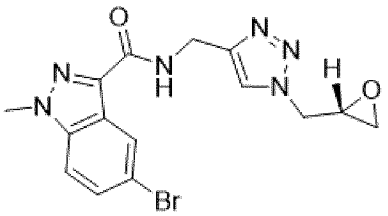
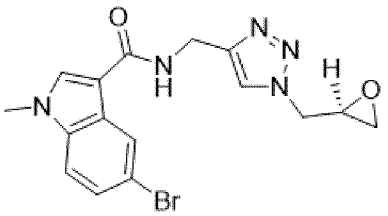
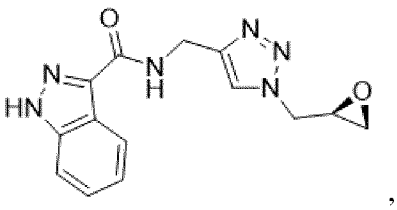
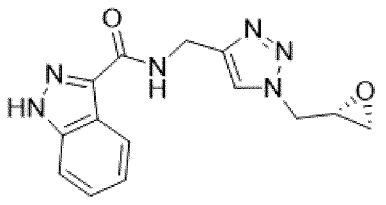
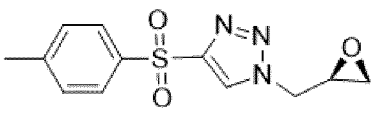
,

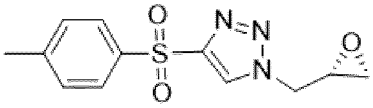
,

,


или

или

фармацевтически приемлемую соль любого из них.

34. Соединение по п. 1, отличающееся тем, что соединение представляет собой:


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или


, или фармацевтически приемлемую соль любого из них.

35. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 134 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

36. Способ снижения уровня белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по одному из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемой соли.

37. Способ снижения уровня активности белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения по одному из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемой соли.

38. Способ по п. 36, отличающийся тем, что соединение или его фармацевтически приемлемую соль приводят в контакт с аминокислотой, соответствующей H95 K–Ras человека.

39. Способ по п. 36, отличающийся тем, что соединение или его фармацевтически приемлемая соль ковалентно связывается с аминокислотой, соответствующей H95 K–Ras человека.

40. Способ по п. 36, отличающийся тем, что белок K–Ras представляет собой K–Ras 4A человека.

41. Способ по п. 36, отличающийся тем, что белок K–Ras представляет собой K–Ras 4B человека.

42. Способ по п. 36, включающий снижение уровня как K–Ras 4A человека, так и K–Ras 4B человека.

43. Способ по п. 37, включающий снижения уровня активности как K–Ras 4A человека, так и K–Ras 4B человека.

44. Способ лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по одному из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемой соли.

45. Способ по п. 44, отличающийся тем, что упомянутое расстройство представляет собой рак.

46. Способ по п. 45, отличающийся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак легкого, рак толстой и прямой кишки, глиому зрительного пути, рабдомиосаркому, нейробластому, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, желудочно–кишечную стромальную опухоль, соматостатиномы, феохромоцитомы или рак молочной железы.

47. Способ по п. 44, отличающийся тем, что расстройство представляет собой нейрофиброматоз типа 1, синдром Нунан, кардио–фасцио–кожный синдром или синдром Легиуса.

48. Способ по п. 44, отличающийся тем, что расстройство связано с мутацией K–Ras.

49. Применение соединения по любому из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для снижения уровня белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом.

50. Применение соединения по любому из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для снижения уровня активности белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом.

51. Применение по п. 49, отличающееся тем, что белок K–Ras представляет собой K–Ras 4B человека.

52. Применение соединения по любому из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

53. Применение по п. 52, отличающееся тем, что расстройство представляет собой рак.

54. Применение по п. 53, отличающееся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак легкого, рак толстой и прямой кишки, глиому зрительного пути, рабдомиосаркому, нейробластому, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, желудочно–кишечную стромальную опухоль, соматостатиномы, феохромоцитомы или рак молочной железы.

55. Применение по п. 52, отличающееся тем, что расстройство представляет собой нейрофиброматоз типа 1, синдром Нунан, кардио–фасцио–кожный синдром или синдром Легиуса.

56. Применение по п. 52, отличающееся тем, что расстройство связано с мутацией K–Ras.

57. Соединение по любому из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе снижения уровня белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом.

58. Соединение по любому из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе снижения уровня активности белка K–Ras у субъекта, нуждающегося в этом.

59. Соединение для применения по п. 57, отличающееся тем, что белок K–Ras представляет собой K–Ras 4B человека.

60. Соединение по любому из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в способе лечения расстройства у субъекта, нуждающегося в этом.

61. Соединение для применения по п. 60, отличающееся тем, что расстройство представляет собой рак.

62. Соединение для применения по п. 61, отличающееся тем, что рак представляет собой рак поджелудочной железы, рак легкого, рак толстой и прямой кишки, глиому зрительного пути, рабдомиосаркому, нейробластому, ювенильный миеломоноцитарный лейкоз, злокачественные опухоли оболочки периферических нервов, желудочно–кишечную стромальную опухоль, соматостатиномы, феохромоцитомы или рак молочной

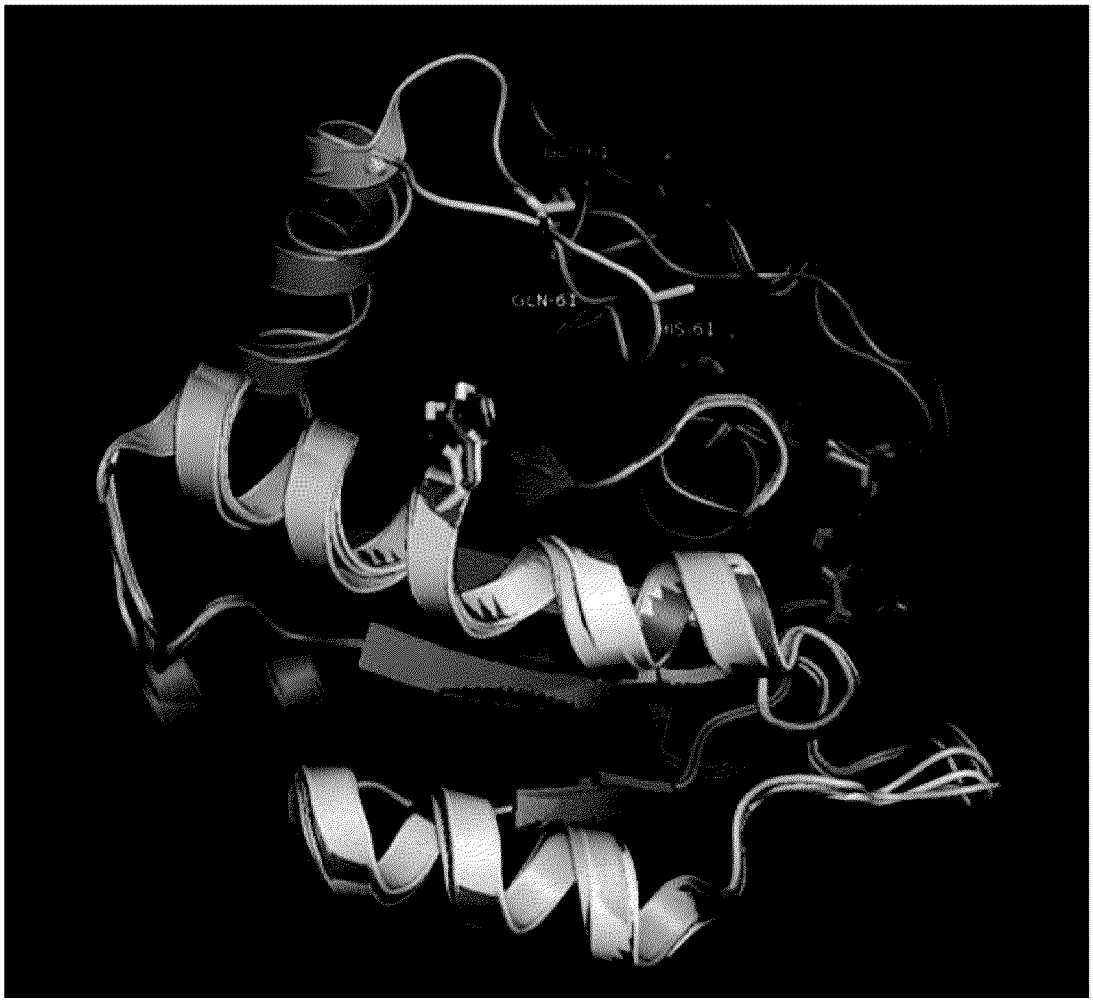
железы.

63. Соединение для применения по п. 60, отличающееся тем, что расстройство представляет собой нейрофиброматоз типа 1, синдром Нунан, кардио–фасцио–кожный синдром или синдром Легиуса.

64. Соединение для применения по п. 60, отличающееся тем, что расстройство связано с мутацией K–Ras.

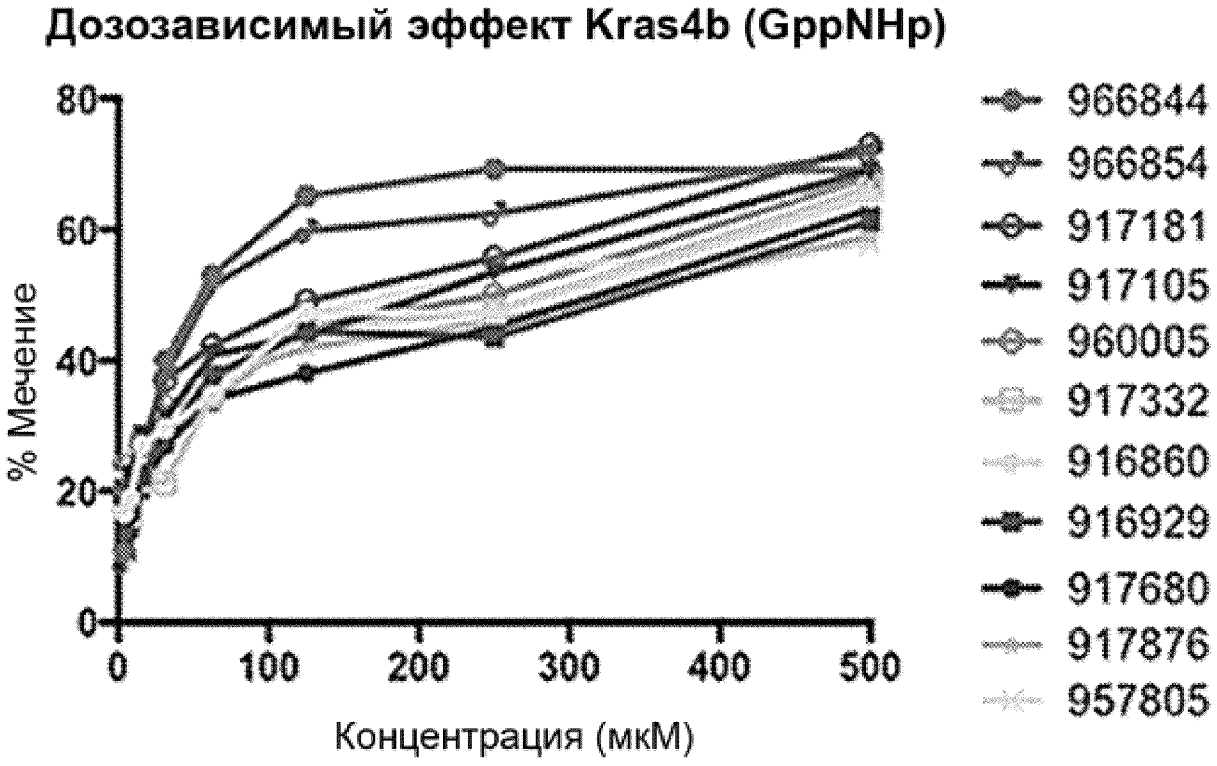
По доверенности

Фиг. 1

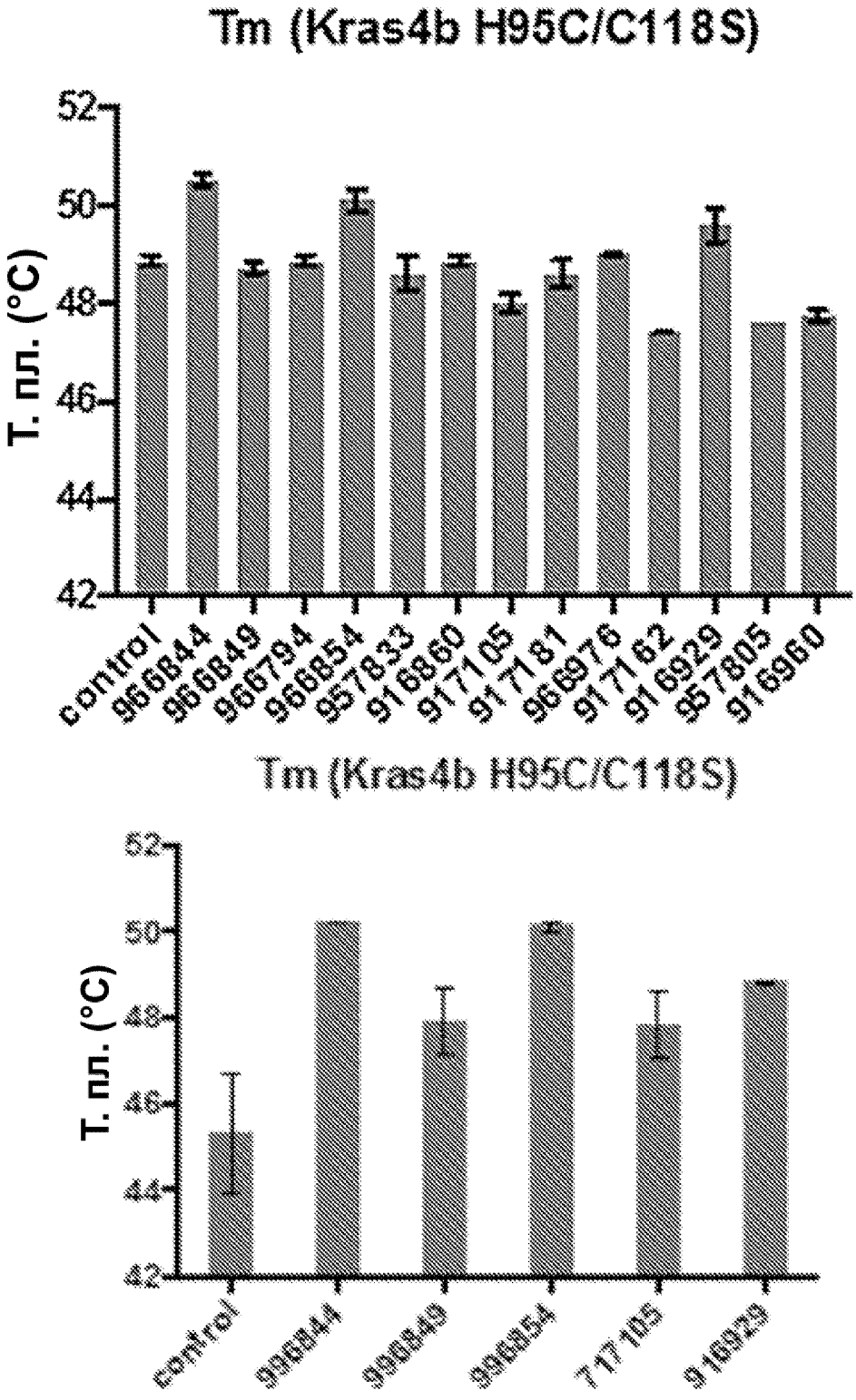


K-Ras SEQ ID NO: 1	FAINNTKSFEDIH**H**YREQIKRVKD
H-Ras SEQ ID NO: 2	FAINNTKSFEDIH**Q**YREQIKRVKD
N-Ras SEQ ID NO: 3	FAINNTKSFADIN**L**YREQIKRVKD

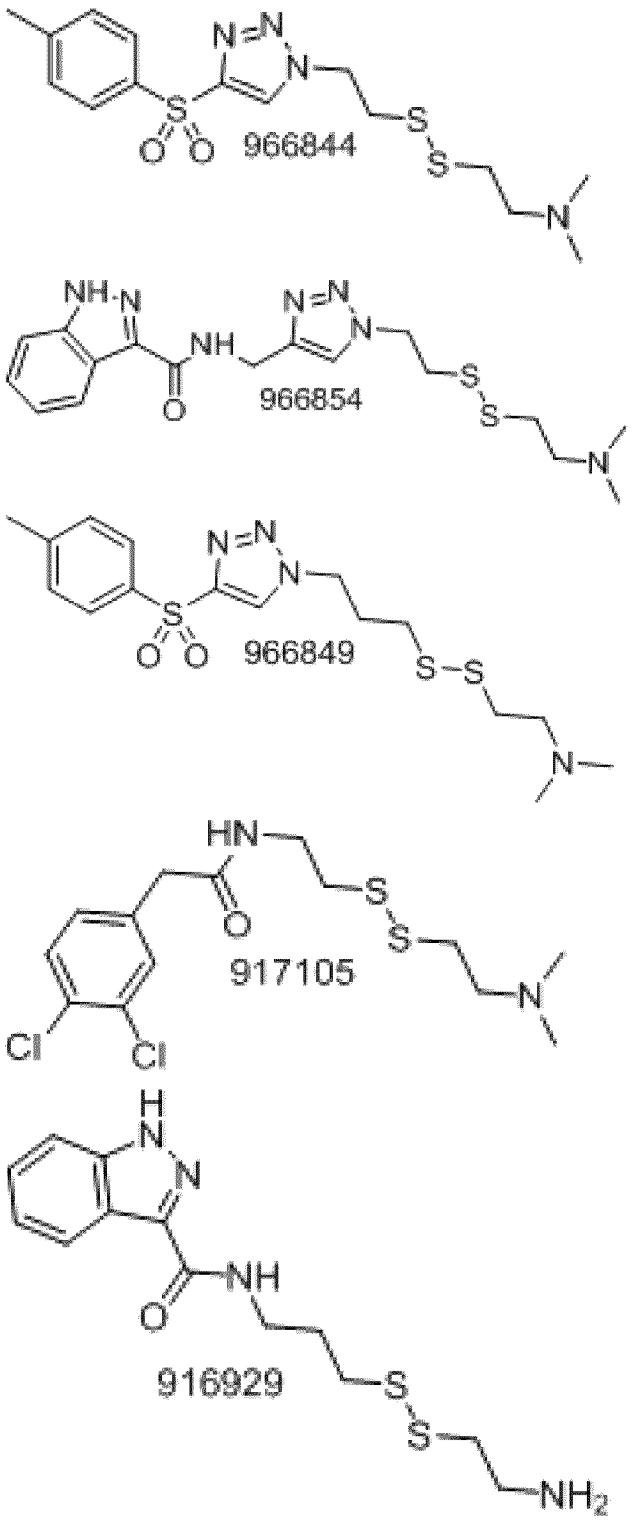
Фиг. 2


Дозозависимый эффект Kras4b (GppNHp)
% Мечение
0
20
40
60
80
0
100
200
300
400
500
Концентрация (мкМ)
966844
966854
917181
917105
960005
917332
916860
916929
917680
917876
957805

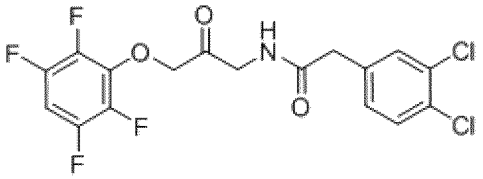
Фиг. 3


Tm (Kras4b H95C/C118S)
T. пл. (°C)
52
50
48
46
44
42
control
966844
966849
966794
966854
957833
916860
917105
917181
966976
917162
916929
957805
916960
Tm (Kras4b H95C/C118S)
T. пл. (°C)
52
50
48
46
44
42
control
966844
966849
966854
717105
916929

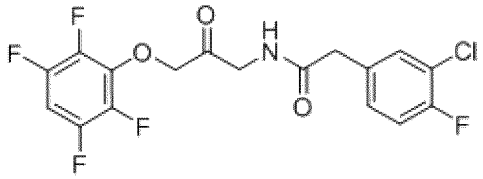
Фиг. 4



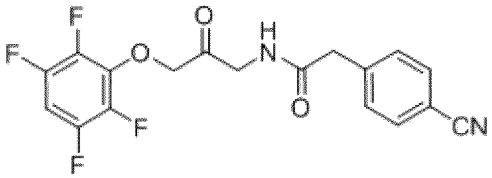
Фиг. 5



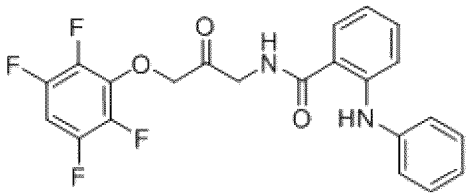
FNL-0002



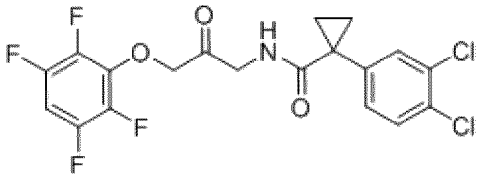
FNL-0006



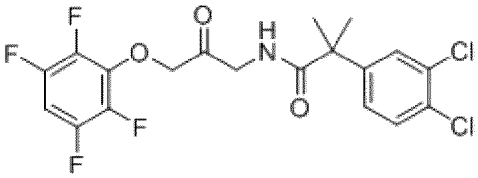
FNL-0007



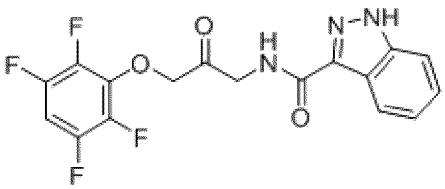
FNL-0008



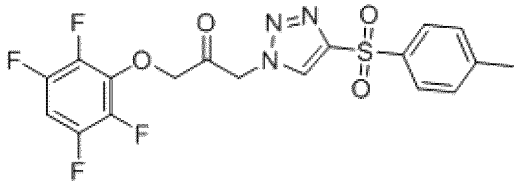
FNL-0004



FNL-0005

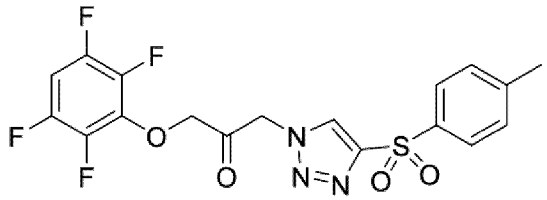


FNL-0009

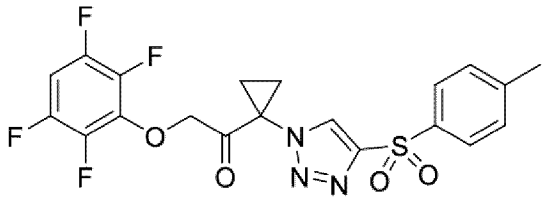


FNL-0001

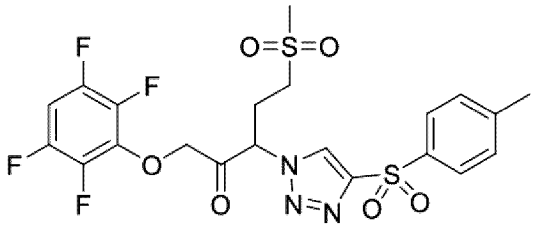
Фиг. 6



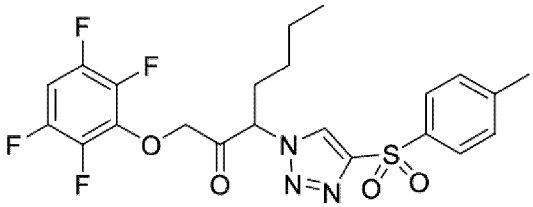
FNL-0001



FNL-0013

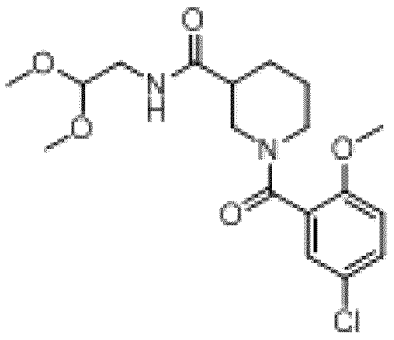


FNL-00014

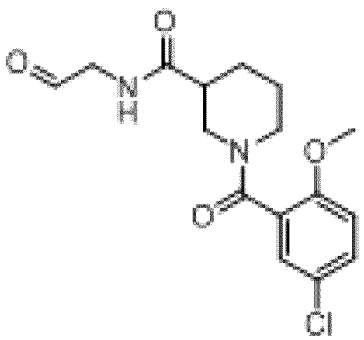


FNL-0015

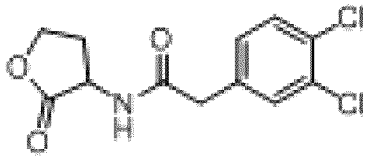
Фиг. 7



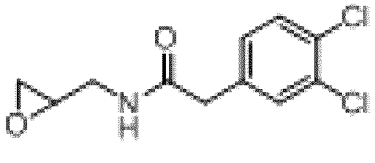
FNL-0024



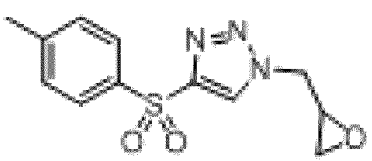
FNL-0026



FNL-0016

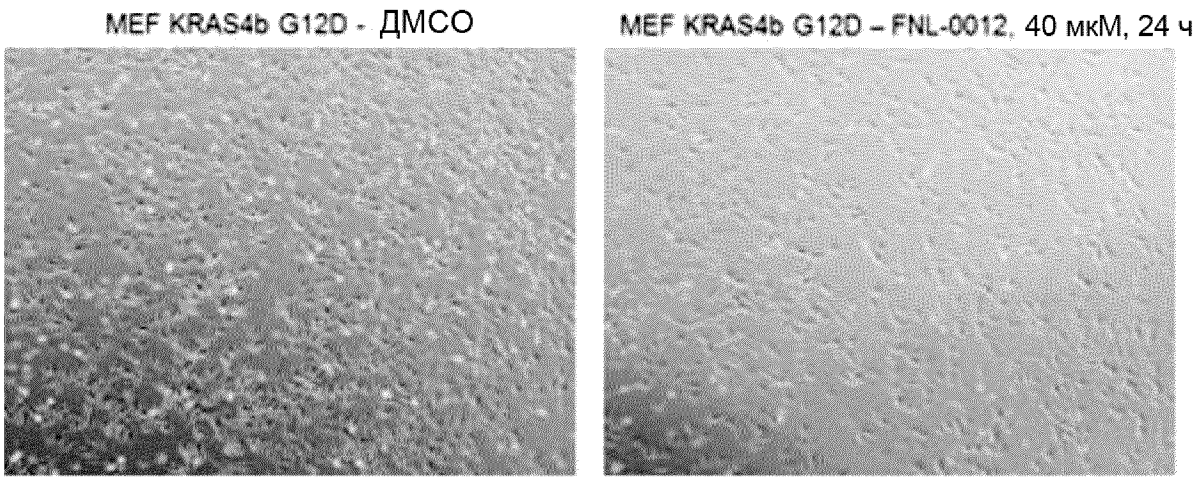


FNL-0010

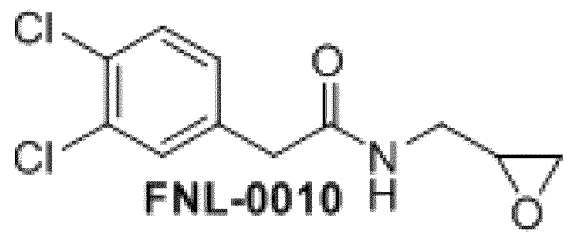


FNL-0012

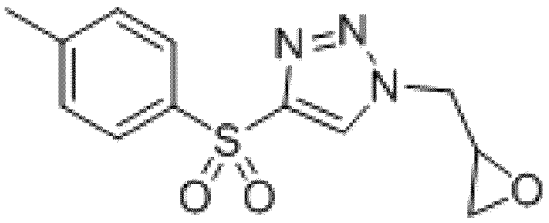
Фиг. 8A



Фиг. 8B

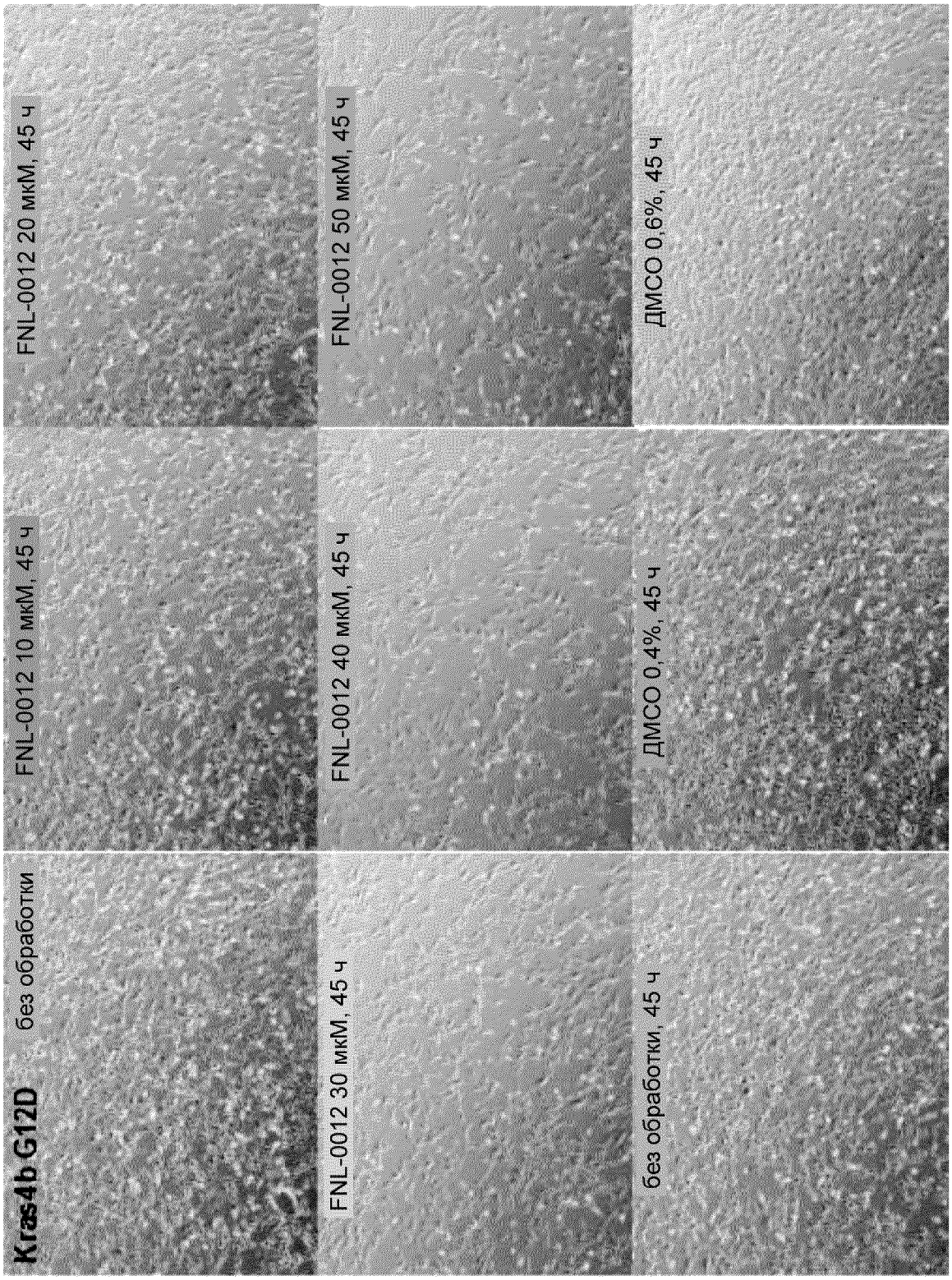


FNL-0010

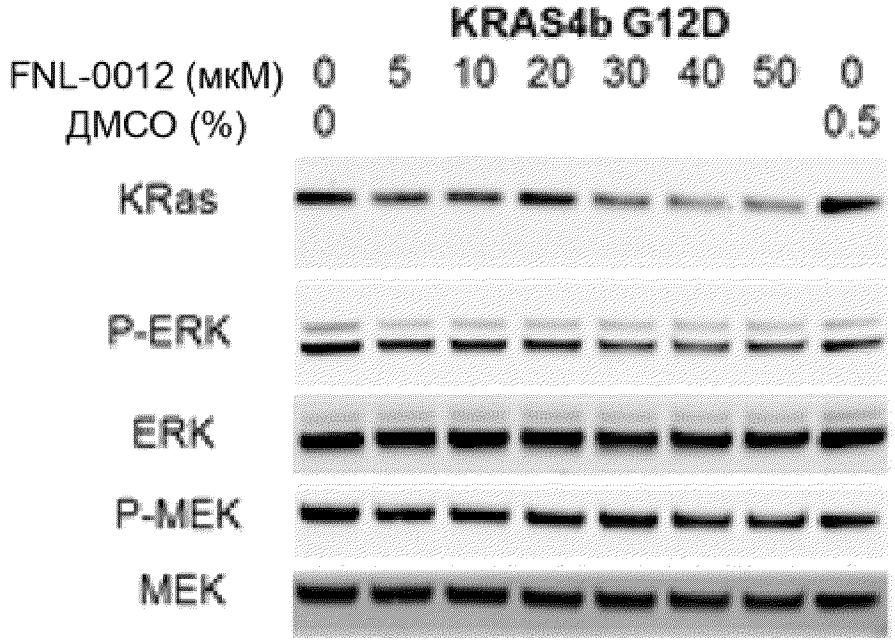


FNL-0012

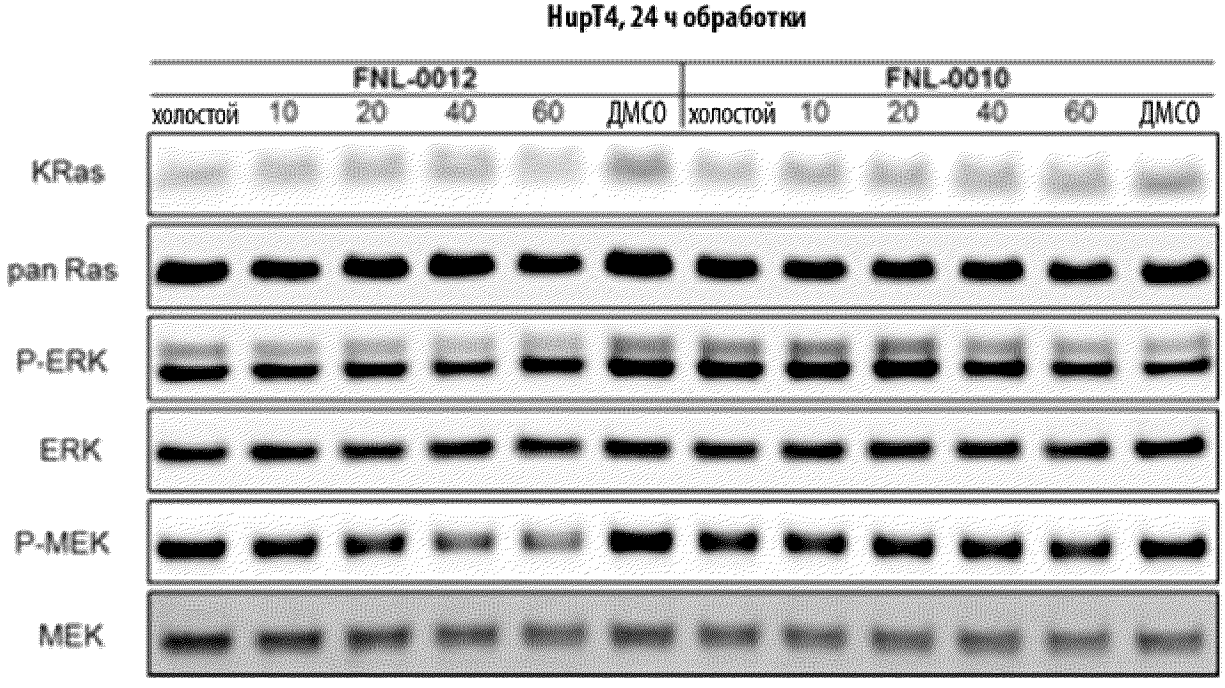
Фиг. 8C


Kras4b G12D
Без обработки
FNL-0012 10 мкМ, 45 ч
FNL-0012 20 мкМ, 45 ч
FNL-0012 30 мкМ, 45 ч
FNL-0012 40 мкМ, 45 ч
FNL-0012 50 мкМ, 45 ч
Без обработки, 45 ч
ДМСО 0,4%, 45 ч
ДМСО 0,6%, 45 ч

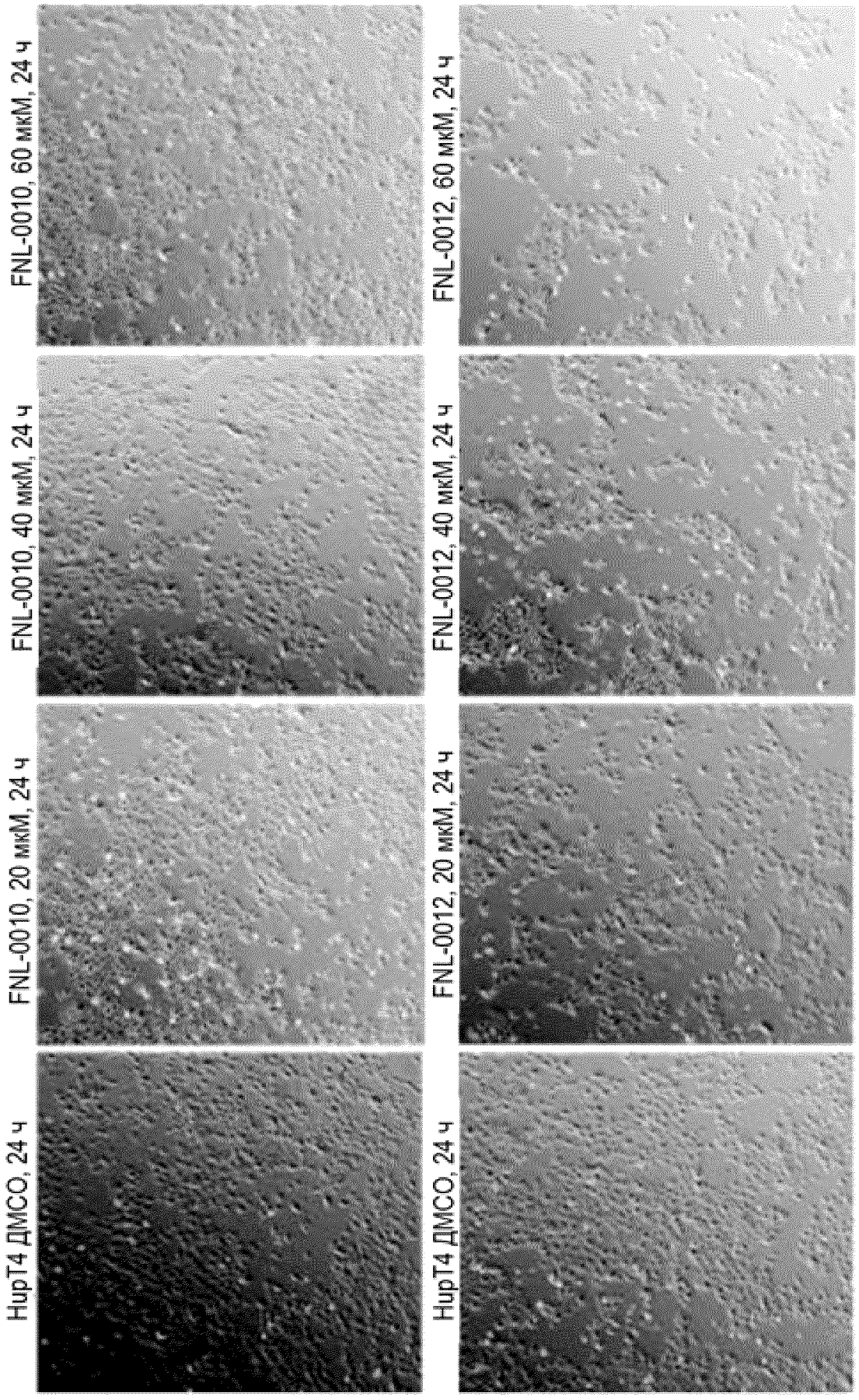
Фиг. 8D


KRAS4b G12D
FNL-0012 (мкМ) 0 5 10 20 30 40 50 0
ДМСО (%) 0 0.5
KRas
P-ERK
ERK
P-MEK
MEK

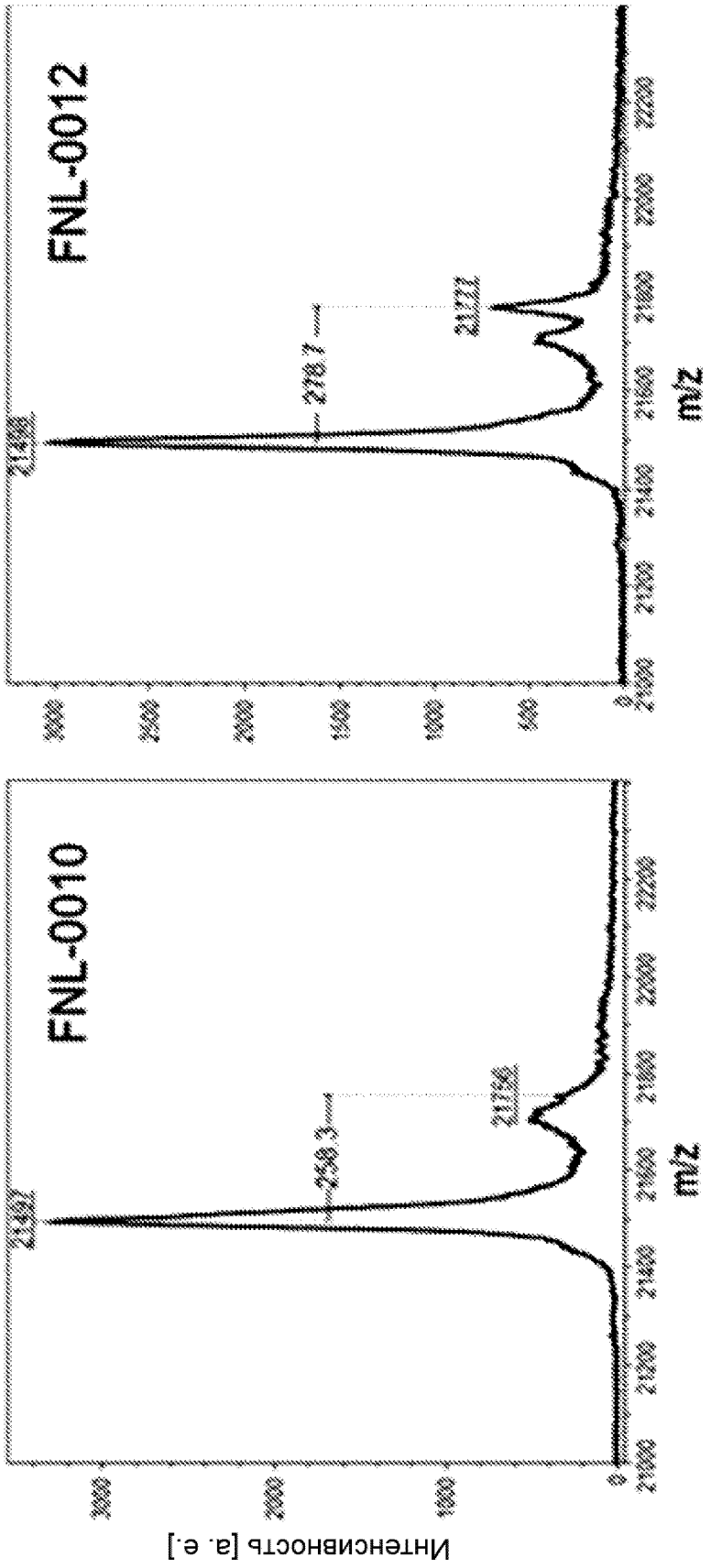
Фиг. 8E


HupT4, 24 ч обработки
FNL-0012
FNL-0010
холостой 10 20 40 60 ДМСО холостой 10 20 40 60 ДМСО
KRas
pan Ras
P-ERK
ERK
P-MEK
MEK

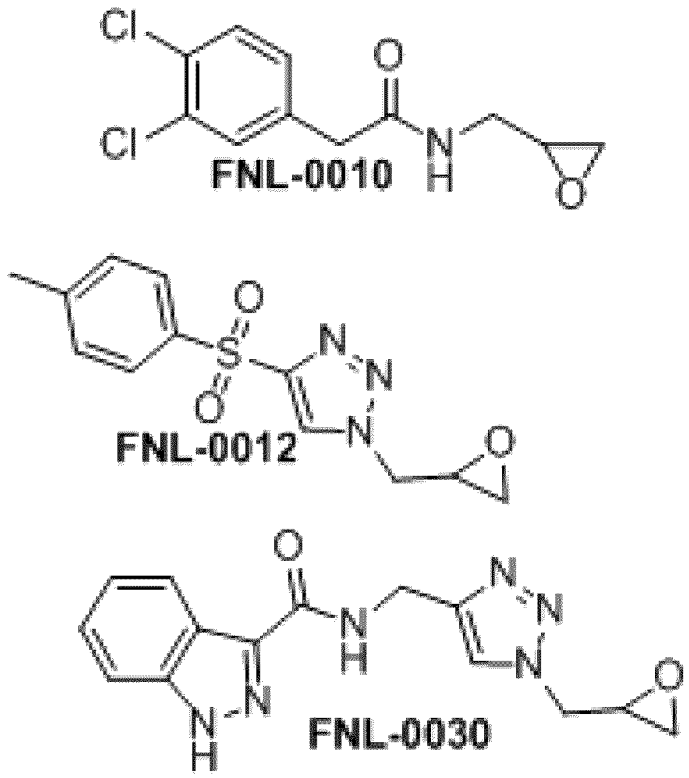
Фиг. 8F


HupT4 ДМСО, 24 ч
FNL-0010, 20 мкМ, 24 ч
FNL-0010, 40 мкМ, 24 ч
FNL-0010, 60 мкМ, 24 ч
HupT4 ДМСО, 24 ч
FNL-0012, 20 мкМ, 24 ч
FNL-0012, 40 мкМ, 24 ч
FNL-0012, 60 мкМ, 24 ч

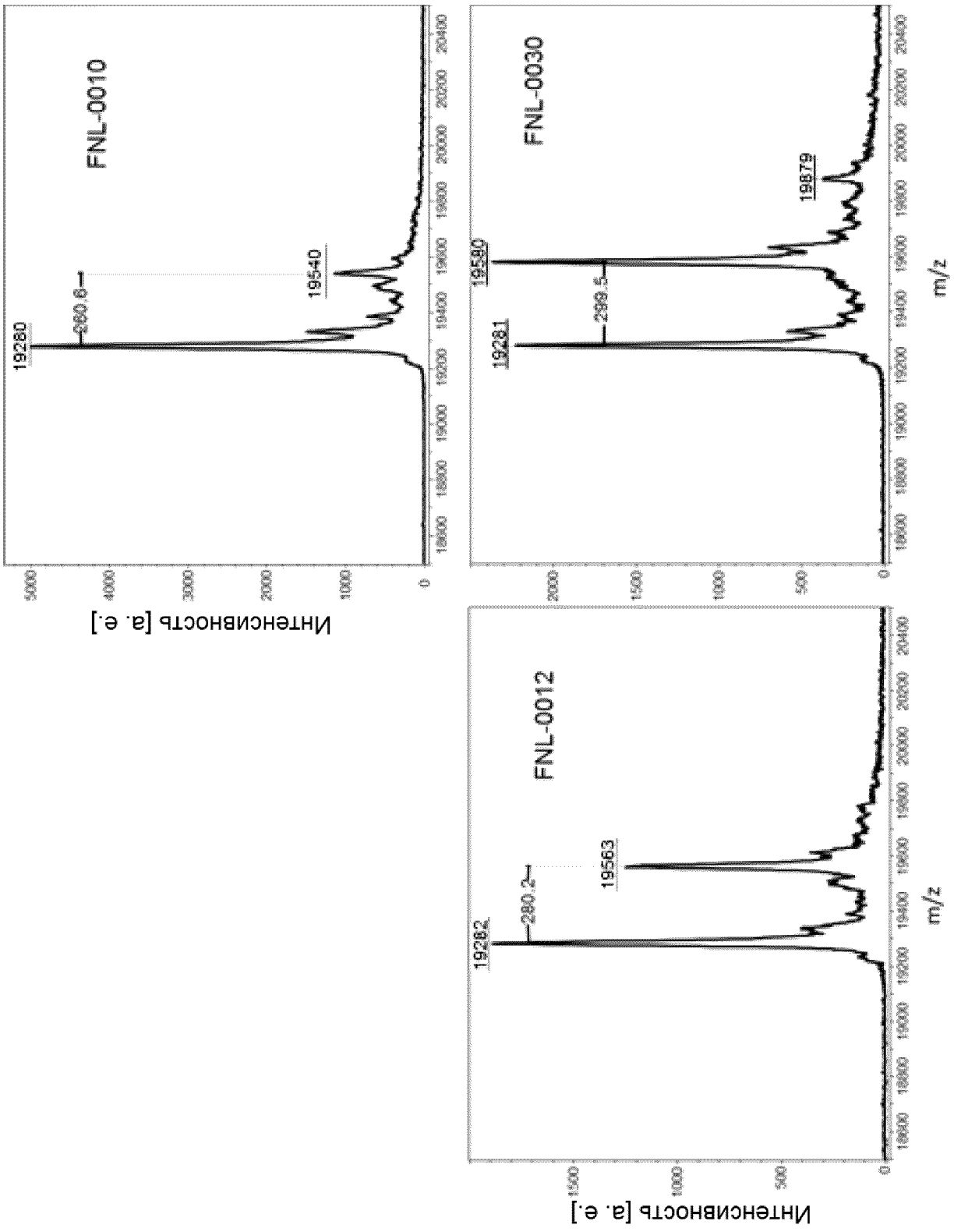
Фиг. 9



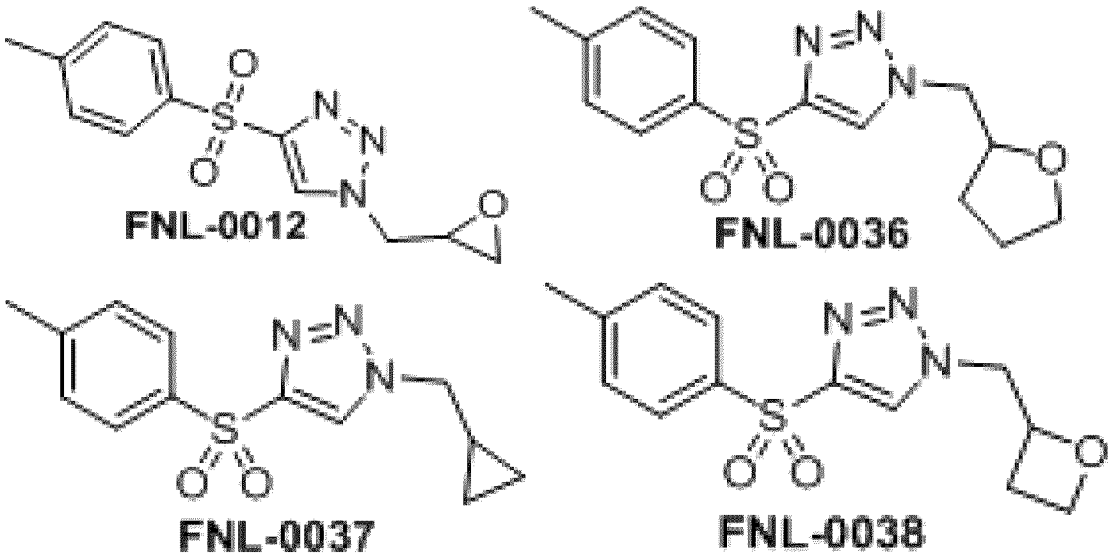
Фиг. 10A



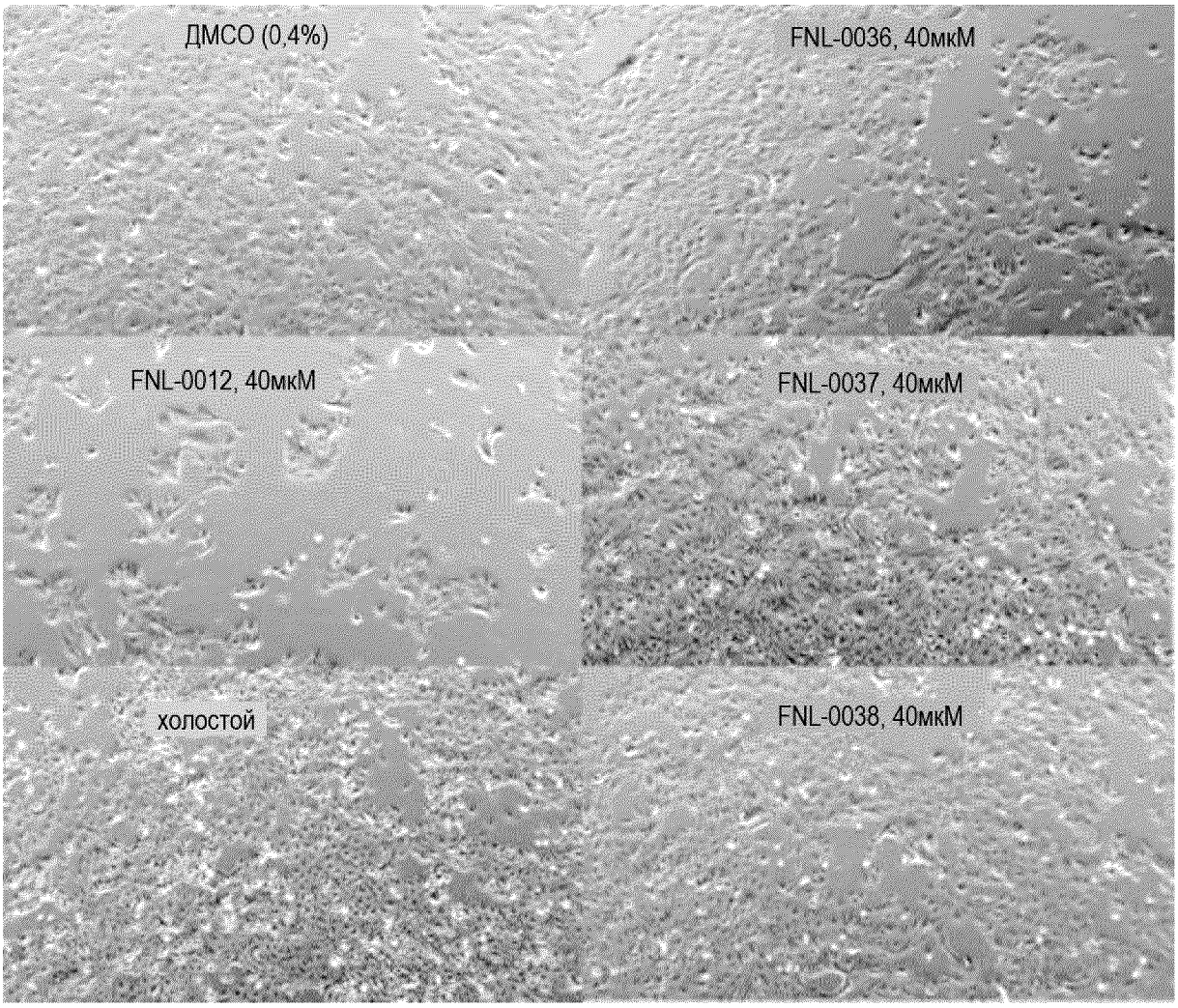
Фиг. 10B


FNL-0010
19280
280.6
19540
FNL-0030
19281
289.5
19580
19879
FNL-0012
19282
280.2
19563
Интенсивность [a. e.]
m/z

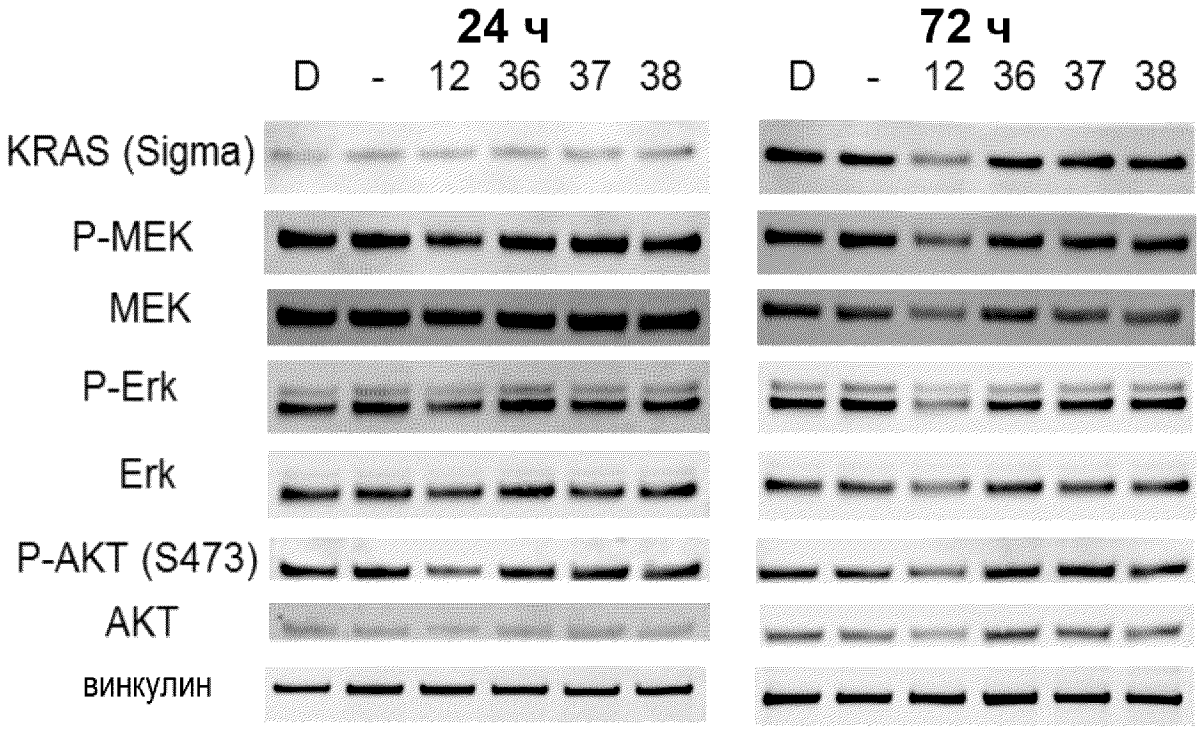
Фиг. 11A



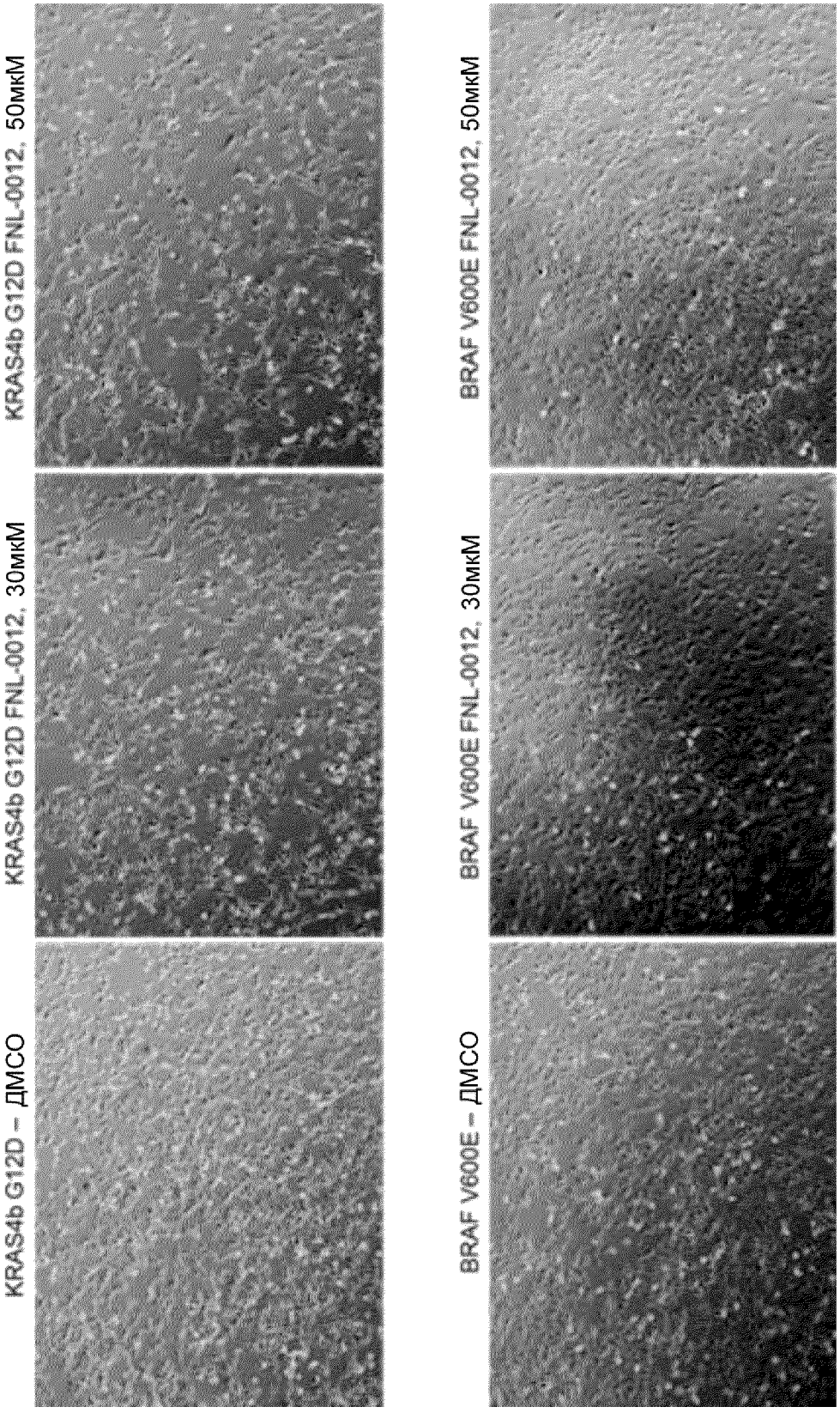
Фиг. 11B


ДМСО (0,4%)
FNL-0036, 40мкМ
FNL-0012, 40мкМ
FNL-0037, 40мкМ
холостой
FNL-0038, 40мкМ

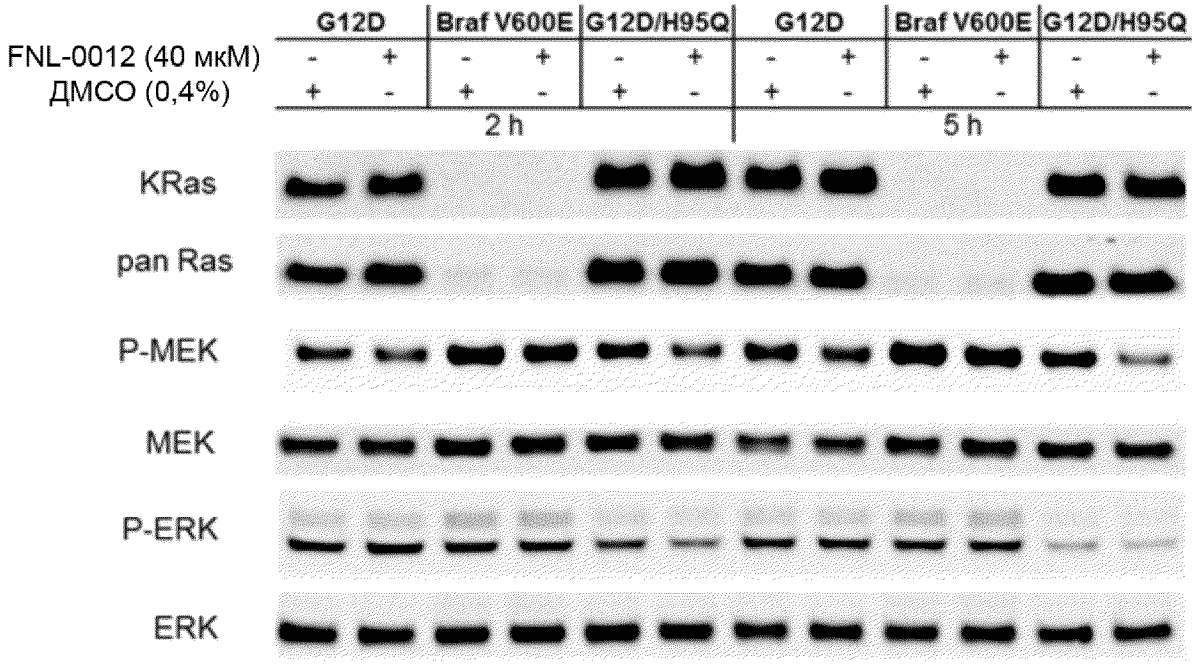
Фиг. 11C


24 ч
72 ч
D - 12 36 37 38
D - 12 36 37 38
KRAS (Sigma)
P-MEK
MEK
P-Erk
Erk
P-AKT (S473)
AKT
винкулин

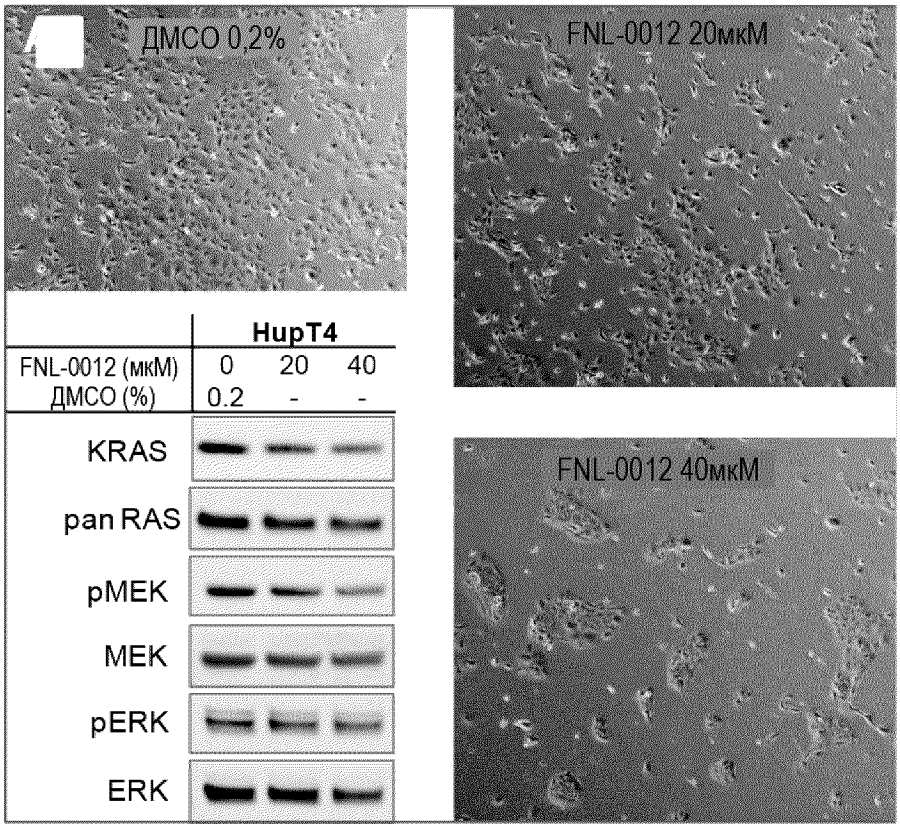
Фиг. 12A


KRAS4b G12D – ДМСО
KRAS4b G12D FNL-0012, 30мкМ
KRAS4b G12D FNL-0012, 50мкМ
BRAF V600E – ДМСО
BRAF V600E FNL-0012, 30мкМ
BRAF V600E FNL-0012, 50мкМ

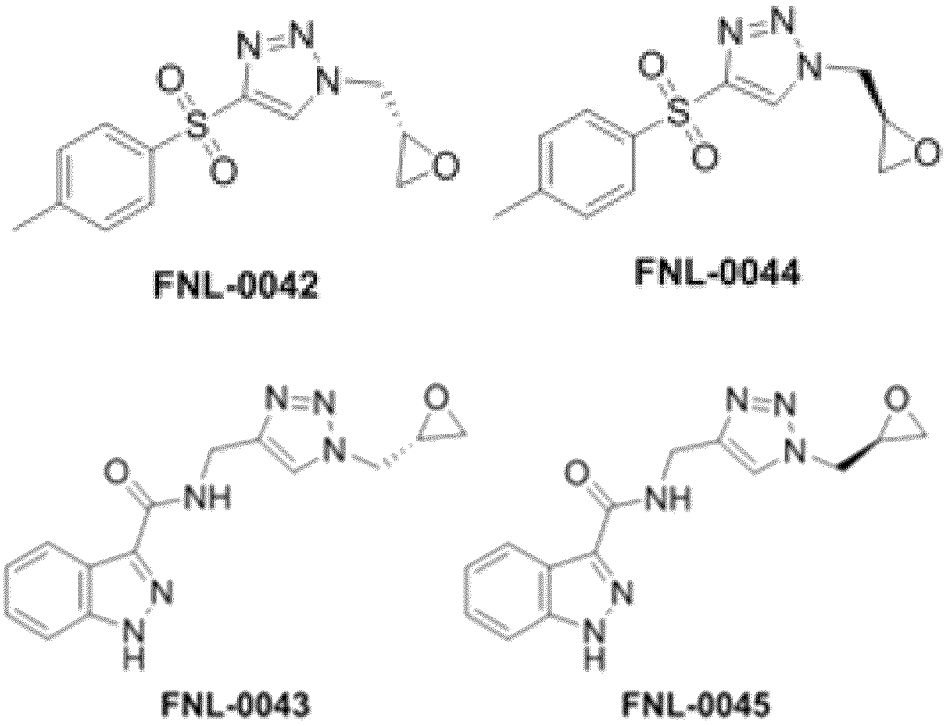
Фиг. 12B



Фиг. 13



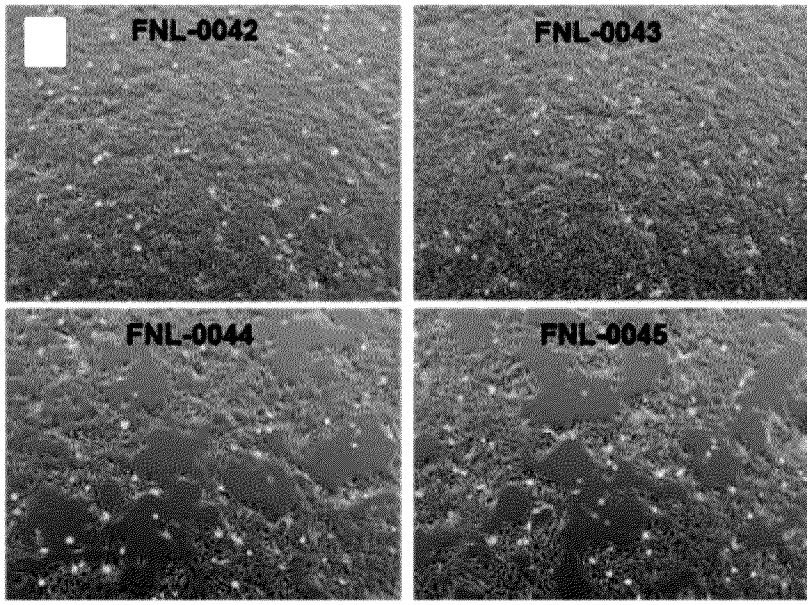
Фиг. 14A



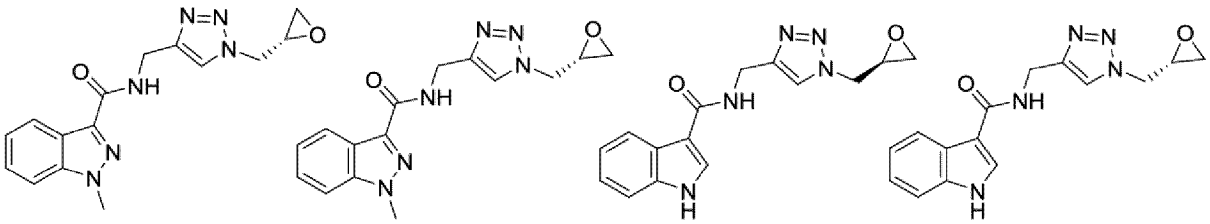
Фиг. 14B

Соединение	% мечение KRAS4b H95C (MALDI-TOF MS) 4h	8h	24h
FNL0042 (*S*)	12	13	48
FNL0044 (*R*)	21	37	86
FNL0043 (*S*)	2	3	14
FNL0045 (*R*)	11	25	68

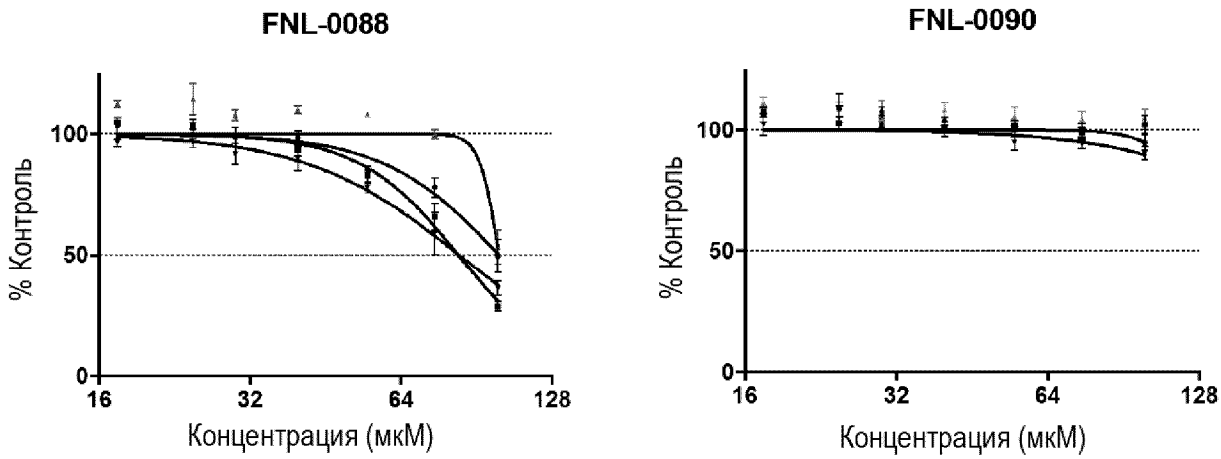
Фиг. 14C



Фиг. 15A



Фиг. 15B


FNL-0088
FNL-0090
% Контроль
100
50
0
16
32
64
128
Концентрация (мкМ)
KRas4b G12D
KRas4b G12V
HRas WT/P53-
SUIT-2