

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202092154 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.03.22

(51) Int. Cl. A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2019.03.20

(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

(31) 62/646,314

(32) 2018.03.21

(33) US

(86) PCT/US2019/023172

(87) WO 2019/183226 2019.09.26

(71) Заявитель:
МЕЙ ФАРМА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Голд Дэниел П. (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В., Гизатуллин Ш.Ф.,
Гизатуллина Е.М., Лебедев В.В.,
Парамонова К.В., Джермакян Р.В.,
Христофоров А.А., Угрюмов В.М.,
Костюшенкова М.Ю., Лыу Т.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к способам лечения заболеваний, таких как рак, с применением комбинированной терапии. В конкретных вариантах выполнения изобретения способы включают введение пациенту эффективного количества ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и эффективного количества ингибитора тирозинкиназы Брутона (БТК).

A1

202092154

202092154

A1

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По этой заявке испрашивается приоритет по Предварительной Заявке США № 62/646,314, поданной 21 марта 2018 г., которая включена посредством ссылки в раскрытие этой заявки.

ОБЛАСТЬ

[0002] Заявленное изобретение относится к способам лечения заболеваний с применением комбинированной терапии для лечения пролиферативного заболевания, включая рак, аутоиммунного заболевания и воспалительного заболевания. В конкретных вариантах выполнения изобретения способы включают введение пациенту эффективного количества ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) и эффективного количества ингибитора тирозинкиназы Брутона (БТК).

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) играют множество ролей в физиологии нормальной ткани, при этом p110 α играет специфическую роль в росте рака, p110 β - в образовании тромба, опосредованном интегрином α _{IIb} β ₃, и p110 γ - при воспалении, ревматоидном артрите и других состояниях хронического воспаления. Ингибиторы PI3K обладают терапевтическим потенциалом при лечении различных пролиферативных заболеваний, включая рак.

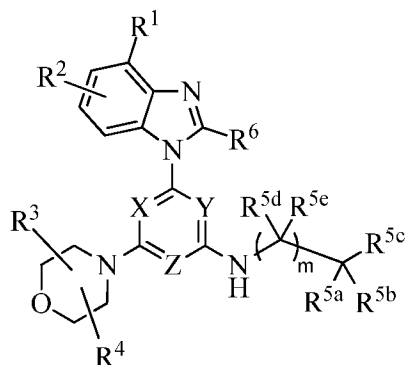
[0004] Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (БТК) представляют собой класс лекарственных средств, которые ингибируют тирозинкиназу Брутона (БТК), члена семейства киназ Тес, играющих очень важную роль в передаче сигналов рецептора антигена В-клеток (SCR).

[0005] По-прежнему существует потребность в разработке эффективных дозировок и режимов дозирования для введения ингибиторов PI3K и ингибиторов БТК в сочетании со вторым агентом при лечении, предотвращении и контроле различных пролиферативных заболеваний, включая раковые заболевания, аутоиммунных заболеваний и/или воспалительных заболеваний.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Заявленное изобретение относится к способу лечения или предотвращения рака, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом:

(i) около 30 мг, около 45 мг или около 60 мг соединения Формулы (I):



Формула (I),

или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства; где:

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹ и R² каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; где каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероцикл;

R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; или R³ и R⁴ соединены вместе с образованием связи, C₁₋₆ алкилена, C₁₋₆ гетероалкилена, C₂₋₆ алкенилена или C₂₋₆ гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -

$$\begin{aligned} & \text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}, \quad -\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}, \quad -\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{R}^{1d}, \quad -\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{OR}^{1d}, \quad -\text{NR}^{1a}\text{C(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}, \quad - \\ & \text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}, \quad -\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{R}^{1d}, \quad -\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}, \quad -\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}, \quad - \\ & \text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}, -\text{SR}^{1a}, -\text{S(O)}\text{R}^{1a}, -\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}, -\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c} \text{ или } -\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}; \end{aligned}$$

R^{5b} представляет собой (а) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14} \text{ арил})$ или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$; или (d) когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероцикл;

R⁶ представляет собой водород, C₁₋₆ алкил, -S-C₁₋₆ алкил, -S(O)-C₁₋₆ алкил или -SO₂-C₁₋₆ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил в $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^X, R^{1a}$,

R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} и R^{5g} необязательно замещены одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, три или четыре заместителя Q^a ; и (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a , R^b , R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ и $-S(O)_2NR^fR^g$; где каждый R^e , R^f , R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где два заместителя Q, которые расположены рядом друг с другом, необязательно образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

(ii) около 160 мг или около 320 мг BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли, где соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день.

[0007] В некоторых вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил или гетероарил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-$

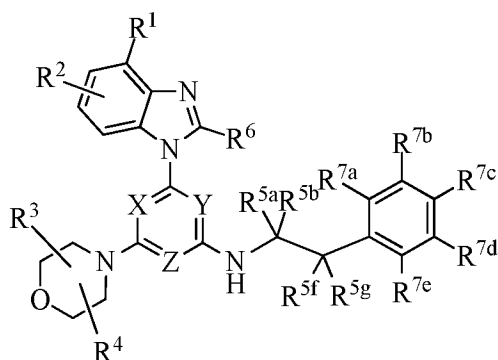
OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}.

[0008] В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой (a) гало; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}.

[0009] В некоторых вариантах выполнения изобретения каждый из R^{5a} и R^{5b} представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя гало. В некоторых вариантах выполнения изобретения n равно 1. В некоторых вариантах выполнения изобретения n равно 1, и каждый из R^{5f} и R^{5g} представляет собой водород. В некоторых вариантах выполнения изобретения n равно 0. В некоторых вариантах выполнения изобретения m равно 0.

[0010] Синтез соединений Формулы (I) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0011] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Формулу (XI):



Формула (XI)

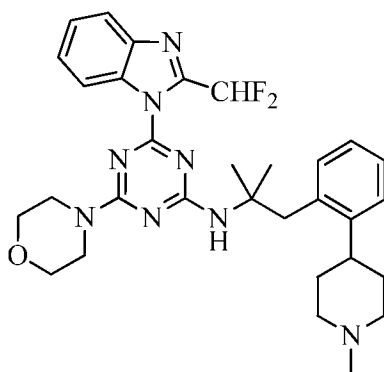
или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляет собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ или $-S(O)_2NR^bR^c$; или

два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые расположены рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

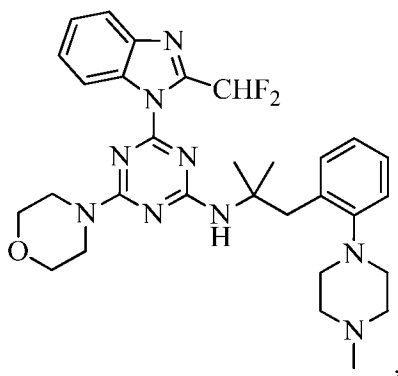
[0012] Синтез соединений Формулы (XI) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0013] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I:



его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

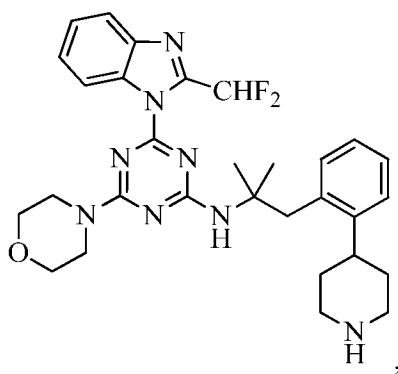
[0014] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение II:



Соединение II

его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

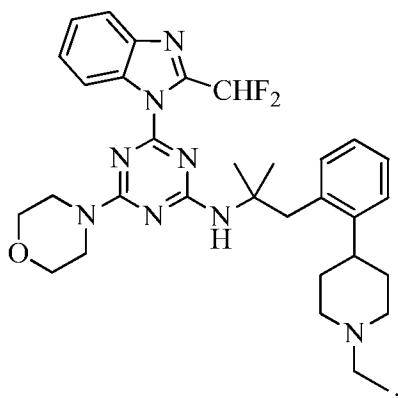
[0015] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение III:



Соединение III

его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

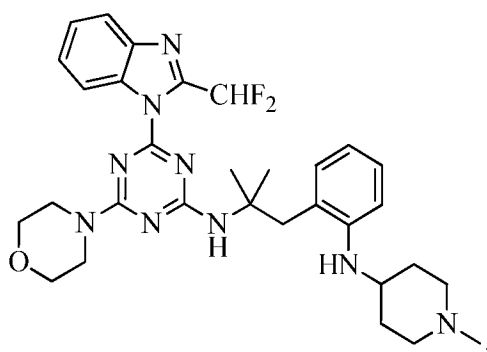
[0016] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение IV:



Соединение IV

его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

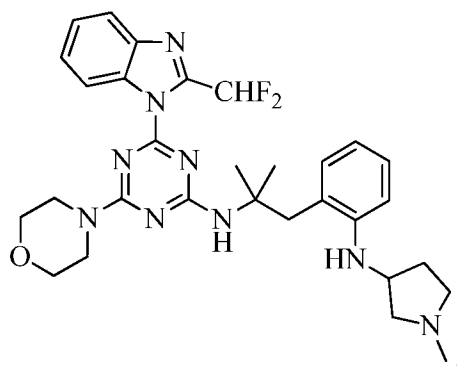
[0017] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение V:



Соединение V

его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

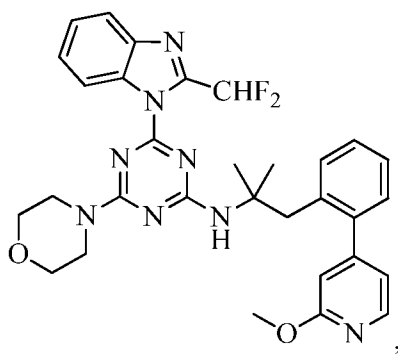
[0018] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение VI:



Соединение VI

его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

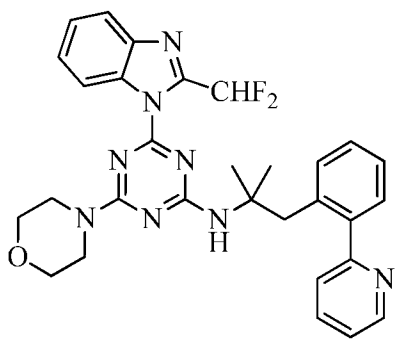
[0019] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение VII:



Соединение VII

его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

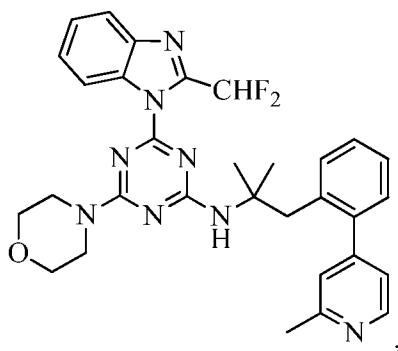
[0020] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение VIII:



Соединение VIII

его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

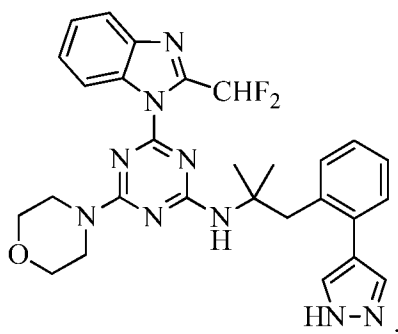
[0021] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение IX:



Соединение IX

его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0022] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение X:



Соединение X

его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0023] В некоторых вариантах выполнения изобретения рак, подлежащий лечению, представляет собой гематологическое злокачественное новообразование. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак, подлежащий лечению, представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак, подлежащий лечению, представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) с высоким риском, малую лимфоцитарную лимфому (SLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) с высоким риском, фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из мантийных клеток (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную

лимфому экстранодальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому нодальной маргинальной зоны, лимфому Беркитта, не-Беркиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, первичную средостенную В-клеточную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, предшественника В-лимфобластной лимфомы, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, миелому плазматических клеток, плазмоцитому, крупно В-клеточную лимфому средостения (тимуса), внутрисосудистую крупно В-клеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому или лимфоматоидный грануломатоз. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак, подлежащий лечению, представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому. В некоторых вариантах подлежащий лечению рак, подлежащий лечению, представляет собой неходжкинскую лимфому, а неходжкинская лимфома представляет собой диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL). В некоторых вариантах подлежащий лечению изобретения рак, подлежащий лечению, представляет собой рефрактерную рецидивирующую диффузную крупно В-клеточную лимфому (г/г DLBCL). В некоторых вариантах выполнения изобретения диффузная крупно В-клеточная лимфома представляет собой активированную В-клеточную (ABC DLBCL) или В-клеточную зародышевого центра (GCB DLBCL).

[0024] В некоторых вариантах выполнения изобретения субъекту вводят около 30 мг соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения субъекту вводят около 45 мг соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения субъекту вводят около 60 мг соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0025] В некоторых вариантах выполнения изобретения субъекту вводят около 160 мг BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах выполнения изобретения субъекту вводят около 320 мг BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах выполнения изобретения BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту один раз в день или два раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль

вводят субъекту один раз в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту два раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения субъекту вводят около 160 мг BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли два раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения субъекту вводят около 320 мг BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли один раз в день.

[0026] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство и BGB-3111 или его фармацевтически приемлемая соль вводят одновременно, приблизительно одновременно или последовательно в любом порядке.

[0027] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство и BGB-3111 или его фармацевтически приемлемая соль вводят одновременно или приблизительно одновременно.

[0028] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство и BGB-3111 или его фармацевтически приемлемая соль вводят последовательно.

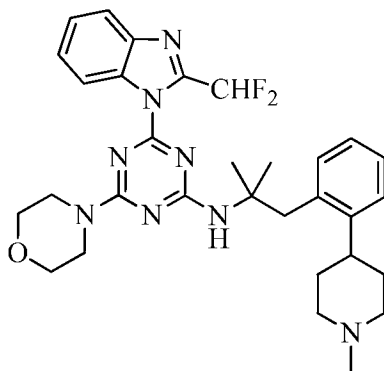
[0029] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят перед BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой солью.

[0030] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят после BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой солью.

[0031] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство составляют в виде таблетки или капсулы. В некоторых вариантах выполнения изобретения BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль составляют в виде таблетки или капсулы. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный

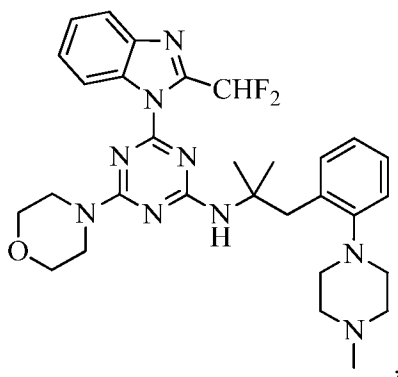
вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство составляют совместно с BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой солью.

[0032] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение I:



его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

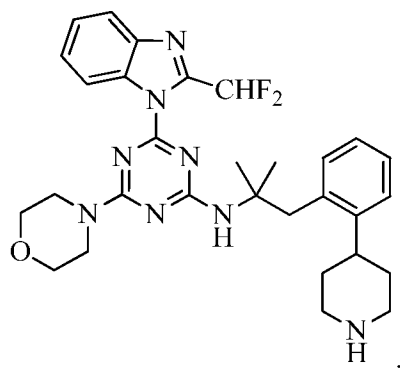
[0033] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение II:



Соединение II

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

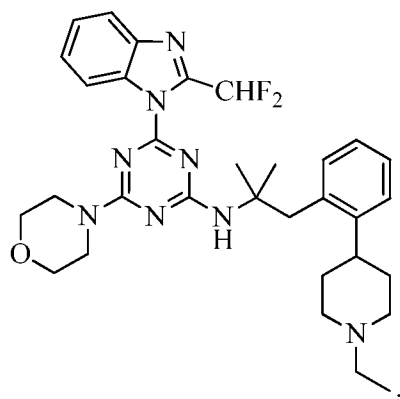
[0034] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение III:



Соединение III

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

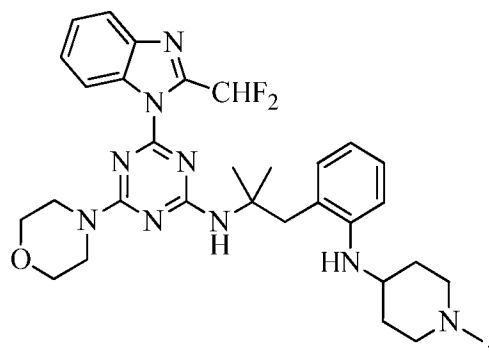
[0035] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение IV:



Соединение IV

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

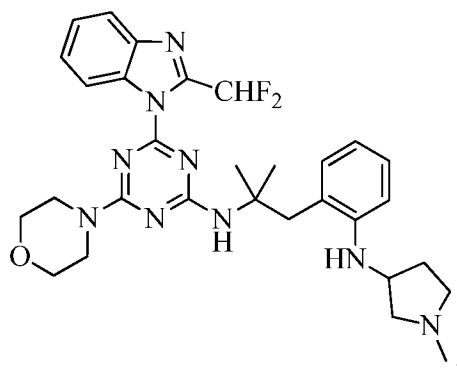
[0036] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение V:



Соединение V

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

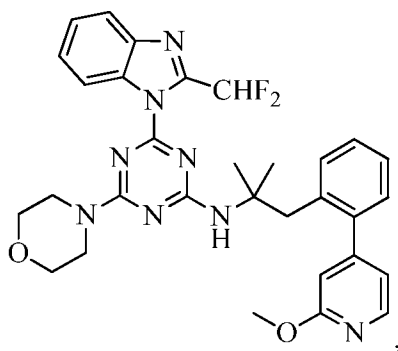
[0037] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение VI:



Соединение VI

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

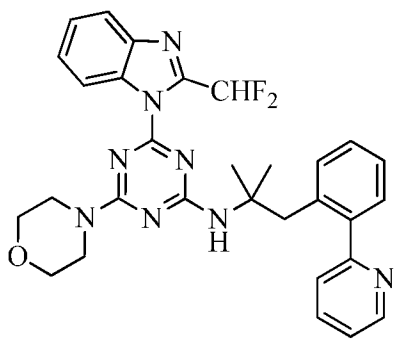
[0038] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение VII:



Соединение VII

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

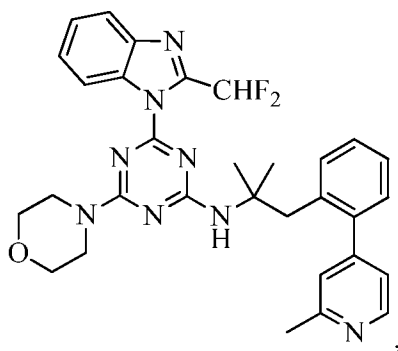
[0039] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение VIII:



Соединение VIII

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

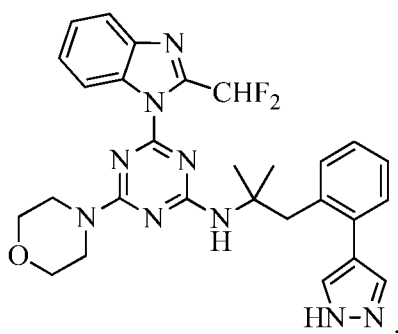
[0040] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение IX:



Соединение IX

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0041] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей Соединение X:



Соединение X

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0042] Заявленное изобретение относится к способу лечения или предотвращения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей Соединение I, его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0043] Заявленное изобретение относится к способу лечения или предотвращения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей Соединение II, его изотопный вариант, его

фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

[0051] Заявленное изобретение относится к способу лечения или предотвращения рака, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции, содержащей Соединение X, его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0052] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном документе, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0053] Новые признаки изобретения подробно изложены в прилагаемой формуле изобретения. Лучшее понимание особенностей и преимуществ настоящего изобретения будет получено при обращении к нижеследующему подробному описанию, в котором представлены иллюстративные варианты выполнения изобретения, в которых используются принципы изобретения, и сопровождающим чертежам, где:

[0054] На **ФИГ. 1** проиллюстрирован % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения I в клетках DB, измеренный в анализе ATPLite.

[0055] На **ФИГ. 2** проиллюстрирован % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения I в клетках DONH-2, измеренный в анализе ATPLite.

[0056] На **ФИГ. 3** проиллюстрирован % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения I в HT-клетках, измеренный в анализе ATPLite.

[0057] На **ФИГ. 4** проиллюстрирован % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения I в клетках NU-DHL-1, измеренный в анализе ATPLite.

[0058] На **ФИГ. 5** проиллюстрирован % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения I в клетках OCI-Ly19, измеренный в анализе ATPLite.

[0059] На **ФИГ. 6** проиллюстрирован % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения I в клетках OCI-Ly3, измеренный в анализе ATPLite.

[0060] На **ФИГ. 7** проиллюстрирован % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения I в клетках Пфайффера, измеренный в анализе ATPLite.

[0061] На **ФИГ. 8** проиллюстрирован % ингибирования роста в зависимости от концентрации соединения I в клетках SU-DHL-10, измеренный в анализе ATPLite.

[0062] На **ФИГ. 9** проиллюстрировано ингибирование роста (GI_{50}) для соединения I в тестируемых клеточных линиях.

[0063] На **ФИГ. 10** проиллюстрирован % ингибирования роста для соединения I в тестируемых клеточных линиях.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0064] Изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим i) ингибитор PI3K; и ii) ингибитор БТК. В некоторых случаях описанные в данном документе фармацевтические композиции могут применяться для лечения заболеваний или нарушений, таких как рак. Изобретение также относится к способам лечения заболеваний и нарушений, таких как рак, с помощью комбинации i) ингибитора PI3K и; ii) ингибитора БТК.

[0065] Для того чтобы облегчить понимание изложенного в данном документе изобретения, ниже дано определение ряду терминов.

[0066] Как правило, используемая в данном документе номенклатура и описанные в данном документе лабораторные процедуры в области органической химии, медицинской химии и фармакологии хорошо известны специалистам и широко используются в данной области техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, обычно имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в области техники, к которой относится это изобретение.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

[0067] Термин «субъект» относится к животному, включая, но без ограничения, примата (напр., человека), корову, свинью, овцу, козу, лошадь, собаку, кошку, кролика, крысу или мышь. Термины «субъект» и «пациент» используются в данном документе взаимозаменяемо в отношении, например, субъекта-млекопитающего, такого как субъект-человек, в одном варианте выполнения - человека.

[0068] Термины «лечить», «подвергающийся лечению» и «лечение» предназначены для характеристики облегчения или устранения нарушения, заболевания или состояния или одного или нескольких симптомов, связанных с нарушением, заболеванием или состоянием; или облегчения или устранения причины (причин) нарушения, заболевания или состояния как такового.

[0069] Термины «предотвращать», «предотвращая» и «предотвращение» предназначены для характеристики способа отсрочки и/или предупреждения начала нарушения, заболевания или состояния и/или сопутствующих им симптомов; удерживания субъекта от приобретения нарушения, заболевания или состояния; или снижения риска приобретения субъектом нарушения, заболевания или состояния.

[0070] Термины «терапевтически эффективное количество» и «эффективное количество» предназначены для характеристики количества соединения, которое при введении является достаточным для предотвращения развития или облегчения до некоторой степени одного или нескольких симптомов нарушения, заболевания или состояния, которое лечится. Термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» также относятся к количеству соединения, которое достаточно для того, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ биологической молекулы (напр., белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, который ищет исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

[0071] Термины «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемый эксципиент», «физиологически приемлемый носитель» и «физиологически приемлемый эксципиент» относятся к фармацевтически приемлемому материалу, композиции или носителю, такому как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. В одном варианте выполнения изобретения каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходит для использования в контакте с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений, соизмеримых с разумным соотношением польза/риск. См. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th Edition, Rowe *et al.*, Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; and *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd Edition, Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd Edition, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2009.

[0072] Термины «около» и «приблизительно» означают допустимую ошибку для конкретного значения, как определяется специалистом в данной области техники, что частично зависит от того, как значение измеряется или определяется. В конкретных вариантах выполнения изобретения термины «около» и «приблизительно» означают предел в 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. В конкретных вариантах выполнения изобретения

термин «около» или «приблизительно» означает в пределах 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% от заданного значения или диапазона.

[0073] Термины «активный ингредиент» и «активное вещество» относятся к соединению, которое вводят отдельно или в комбинации с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми эксципиентами субъекту для лечения, предотвращения или облегчения одного или нескольких симптомов расстройства, заболевания или состояния. При упоминании в данном документе «активный ингредиент» и «активное вещество» могут быть оптически активным изомером соединения, описанного в данном документе.

[0074] Термины «лекарственное средство», «терапевтический агент» и «химиотерапевтический агент» относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которые вводят субъекту для лечения, предотвращения или облегчения одного или нескольких симптомов нарушения, заболевания или состояния.

[0075] Термины «встречающийся в природе» и «нативный», когда они используются в отношении биологических материалов, таких как молекулы нуклеиновых кислот, полипептиды, клетки-хозяева и тому подобных, относятся к материалам, которые встречаются в природе и не подвергаются манипуляциям со стороны человека. Аналогичным образом, «не встречающийся в природе» или «ненативный» относятся к материалу, который не встречается в природе или который был структурно модифицирован или синтезирован человеком.

[0076] Термин «PI3K» относится к фосфоинозитид-3-киназе или ее варианту, который способен фосфорилировать инозитоловое кольцо PI в положении D-3. Термин «вариант PI3K» предназначен для характеристики белков, по существу, гомологичных природной PI3K, т.е. белков, имеющих одну или несколько встречающихся в природе или не встречающихся в природе аминокислотных делеций, вставок или замен (напр., производные, гомологи и фрагменты PI3K) по сравнению с аминокислотной последовательностью нативной PI3K. Аминокислотная последовательность варианта PI3K идентична по меньшей мере на около 80%, идентична по меньшей мере на около 90% или по меньшей мере на около 95% нативной PI3K. Примеры PI3K включают, но без ограничения, p110 α , p110 β , p110 δ , p110 γ , PI3K-C2 α , PI3K-C2 β , PI3K-C2 γ , Vps34, mTOR, ATM, ATR и DNA-PK. См., Fry, *Biochem. Biophys. Acta* 1994, 1226, 237-268; Vanhaesebroeck and Waterfield, *Exp. Cell. Res.* 1999, 253, 239-254; и Fry, *Breast Cancer Res.* 2001, 3, 304-312. PI3K подразделяются по меньшей мере на четыре класса. Класс I включает p110 α , p110 β , p110 δ и p110 γ . Класс II включает PI3K-C2 α , PI3K-C2 β и PI3K-C2 γ . Класс III включает Vps34. Класс IV включает mTOR, ATM, ATR и DNA-PK. В конкретных вариантах выполнения изобретения PI3K является киназой Класса I. В конкретных вариантах

выполнения изобретения РІЗК представляет собой p110 α , p110 β , p110 δ или p110 γ . В конкретных вариантах выполнения изобретения РІЗК представляет собой вариант киназы Класса I. В конкретных вариантах выполнения изобретения РІЗК представляет собой мутант p110 α . Примеры мутантов p110 α включают, но без ограничения, R38H, G106V, K111N, K227E, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, E453Q, H710P, I800L, T1025S, M1043I, M1043V, H1047L, H1047R и H1047Y (Ikenoue *et al.*, *Cancer Res.* 2005, 65, 4562-4567; Gymnopoulos *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2007, 104, 5569-5574). В конкретных вариантах выполнения изобретения РІЗК является киназой Класса II. В конкретных вариантах выполнения изобретения РІЗК представляет собой РІЗК-C2 α , РІЗК-C2 β или РІЗК-C2 γ . В конкретных вариантах выполнения изобретения РІЗК является киназой Класса III. В конкретных вариантах выполнения изобретения РІЗК представляет собой Vps34. В конкретных вариантах выполнения изобретения РІЗК является киназой Класса IV. В конкретных вариантах выполнения изобретения РІЗК представляет собой mTOR, ATM, ATR или DNA-PK.

[0077] Используемый в данном документе термин «БТК» относится к тирозинкиназе Брутона. БТК принадлежит к семейству тирозинкиназ Tec (Vetrie *et al.*, *Nature* 361: 226-233, 1993; Bradshaw, *Cell Signal.* 22: 1175-84, 2010). БТК, в первую очередь, экспрессируется в большинстве гематопоэтических клеток, таких как В-клетки, тучные клетки и макрофаги (Smith *et al.*, *J. Immunol.* 152: 557-565, 1994), и локализуется в костном мозге, селезенке и ткани лимфатических узлов. БТК играет важную роль в сигнальных путях В-клеточного рецептора (BCR) и FcR, которые участвуют в развитии, дифференцировке В-клеток (Khan, *Immunol. Res.* 23: 147, 2001. Ингибитор БТК может быть выбран из соединений, раскрытых в Патентах США No. 8,084,620B2; 7,514,444B2; 7,718,662B1; и 7,393,848B1; Публикациях США No. 2016/0083392A1; 2015/0005277A1; 2015/0259354A1; 2012/053189A1; 2010/254905A1; 2008/0139582A1; 2012/0077832A1; 2012/0232054A1; 2012/082702A1; 2010/0160303A1, 2012/129852A1; 2006/0178367A1; 2006/0183746A1; 2012/040961A1; 2010/144705A1; 2012/0028981A1; 2012/058996A1; 2009/0318448A1; 2010/0016301A1; 2009/105209A1; 2010/0222325A1; и 2010/0004231 A1; Международных Публикациях No. WO 2011/153514; WO 2011/046964; WO 2010/009342; WO 2008/121742; WO 2008/054827; WO 2007/087068; WO 2011/090760; WO 2010/028236; WO 2009/158571; WO 2009/051822, WO 2010/123870; WO 2010/126960; WO 2011/162515; WO 2012/135801; WO 2011/152351; WO 2007/136790A2; WO 2002/050071; WO 2008/116064; WO 2010/011837; WO 2011/159857, WO 2011/019780, WO 2011/029043; WO 2011/029046; WO 2005/005429; WO 2005/014599; WO 2005/047290; WO 2006/053121; WO 2008/033834; WO 2008/033858; WO 2006/099075; WO 2008/033854; WO 2008/033857; WO 2009/039397, WO 2009/137596; WO

2010/056875; WO 2010/068788; WO 2010/068806; WO 2010/068810, WO 2011/140488; WO 2012/030990; WO 2012/031004; WO 2005/011597; WO 2008/045627; WO 2008/144253, WO 2007/140222, WO 2013/008095, WO 2012/170976A2, WO 2012/135944A1; WO 2010/065898A2; WO 2012/158795A1; WO 2012/158764A1; WO 2012/158810A1; WO 2012/156334A1; WO 2012020008; WO 2010122038; WO 2010006970; WO 2010006947; WO 2010000633; WO 2009077334; WO 2009098144, WO 2006065946; WO 2007027594; WO 2007027729 и EP2068849. Ингибитор БТК также может быть выбран из ибрутиниба, BGB-3111, CC-292 (AVL-292), ACP 196 (Акалабрутиниба), CNX-774, CGI1746, LFM-A13, CNX-774, ONO-4059, RN486 CPI-0610, DUAL946, GSK525762, I-BET151, JQ1, OTX015, PFI-1, RVX-208, RVX2135, TEN-010 и их комбинаций. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор БТК представляет собой ибрутиниб или BGB-3111.

[0078] Термины «синергия», «синергизм» и «синергитический», используемые в данном документе, относятся к комбинации терапий (напр., применению ингибитора Р1ЗК Формулы (I) и ингибитора БТК), которая более эффективна, чем ожидаемые аддитивные эффекты любых двух или более одиночных терапий. Например, синергетический эффект комбинации терапий позволяет использовать более низкие дозировки одного или нескольких терапевтических средств и/или менее частое введение указанных терапий субъекту. Возможность использовать более низкие дозировки терапий и/или назначать терапии реже снижает токсичность, связанную с введением терапий субъекту, без снижения эффективности указанных терапий в предотвращении, контроле, лечении или облегчении данного заболевания, такого как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или рак, включая, но без ограничения, хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому. Кроме того, синергетический эффект может привести к повышению эффективности терапий при предотвращении, контроле, лечении или облегчении данного заболевания, такого как аутоиммунное заболевание, воспалительное заболевание или рак, включая, но без ограничения, хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому. Наконец, синергетические эффекты комбинации терапий могут избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с использованием любой отдельной терапии. «Синергия», «синергизм» или «синергитический» эффект комбинации может быть определен в данном документе способами по Chou et al. и/или Clarke et al. См. Ting-Chao Chou, Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies, *Pharmacol Rev* 58:621-681 (2006), и Clarke et al., Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models, *Breast Cancer Research and Treatment* 46:255-278 (1997), которые включены

посредством ссылки для способов определения «синергии», «синергизма» или «синергетического» эффекта комбинации.

[0079] Термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит не встречающуюся в природе долю изотопа у одного или нескольких атомов, составляющих такое соединение. В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения содержит не встречающиеся в природе доли одного или нескольких изотопов, включая, но без ограничения, водород (^1H), дейтерий (^2H), тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фтор-18 (^{18}F), фосфор-31 (^{31}P), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-35 (^{35}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-36 (^{36}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-127 (^{127}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения находится в стабильной форме, то есть нерадиоактивен. В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения содержит не встречающиеся в природе доли одного или нескольких изотопов, включая, но без ограничения, водород (^1H), дейтерий (^2H), углерод-12 (^{12}C), углерод-13 (^{13}C), азот-14 (^{14}N), азот-15 (^{15}N), кислород-16 (^{16}O), кислород-17 (^{17}O), кислород-18 (^{18}O), фтор-17 (^{17}F), фосфор-31 (^{31}P), сера-32 (^{32}S), сера-33 (^{33}S), сера-34 (^{34}S), сера-36 (^{36}S), хлор-35 (^{35}Cl), хлор-37 (^{37}Cl), бром-79 (^{79}Br), бром-81 (^{81}Br) и йод-127 (^{127}I). В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения находится в нестабильной форме, то есть радиоактивен. В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения содержит не встречающиеся в природе доли одного или нескольких изотопов, включая, но без ограничения, тритий (^3H), углерод-11 (^{11}C), углерод-14 (^{14}C), азот-13 (^{13}N), кислород-14 (^{14}O), кислород-15 (^{15}O), фтор-18 (^{18}F), фосфор-32 (^{32}P), фосфор-33 (^{33}P), сера-35 (^{35}S), хлор-36 (^{36}Cl), йод-123 (^{123}I), йод-125 (^{125}I), йод-129 (^{129}I) и йод-131 (^{131}I). Следует понимать, что в соединении по изобретению любой водород может представлять собой, например, ^2H , или любой углерод может представлять собой, например, ^{13}C , или любой азот может представлять собой, например, ^{15}N , или любой кислород может представлять собой, например, ^{18}O , где это возможно по мнению специалиста. В конкретных вариантах выполнения изобретения «изотопный вариант» соединения содержит не встречающиеся в природе доли дейтерия (D).

[0080] Термин «алкил» относится к линейному или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, в котором алкилен необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе.

Термин «алкил» также охватывает как линейный, так и разветвленный алкил, если не указано иное. В конкретных вариантах выполнения изобретения алкил представляет собой линейный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, который содержит от 1 до 20 (C_{1-20}), от 1 до 15 (C_{1-15}), от 1 до 10 (C_{1-10}) или от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомов углерода. В контексте настоящего изобретения линейные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6} алкильные группы также называют «низшим алкилом». Примеры алкильных групп включают, но без ограничения, метил, этил, пропил (включая все изомерные формы), *n*-пропил, изопропил, бутил (включая все изомерные формы), *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил (включая все изомерные формы) и гексил (включая все изомерные формы). Например, C_{1-6} алкил относится к линейному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или к разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода.

[0081] Термин «алкилен» относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, где алкилен необязательно может быть замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе. Термин «алкилен» охватывает как линейный, так и разветвленный алкилен, если не указано иное. В конкретных вариантах выполнения изобретения алкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который содержит от 1 до 20 (C_{1-20}), от 1 до 15 (C_{1-15}), от 1 до 10 (C_{1-10}) или от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомов углерода. В контексте настоящего изобретения линейные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6} алкиленовые группы также называют «низшим алкиленом». Примеры алкиленовых групп включают, но без ограничения, метилен, этилен, пропилен (включая все изомерные формы), *n*-пропилен, изопропилен, бутилен (включая все изомерные формы), *n*-бутилен, изобутилен, *трет*-бутилен, пентилен (включая все изомерные формы) и гексилен (включая все изомерные формы). Например, C_{1-6} алкилен относится к линейному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или к разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода.

[0082] Термин «гетероалкилен» относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбирается из O, S и N в углеводородной цепи. Например, C_{1-6} гетероалкилен относится к линейному насыщенному двухвалентному

углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или к разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероалкилен представляет собой линейный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C_{1-20}), от 1 до 15 (C_{1-15}), от 1 до 10 (C_{1-10}) или от 1 до 6 (C_{1-6}) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомов углерода. В контексте настоящего изобретения линейные C_{1-6} и разветвленные C_{3-6} гетероалкиленовые группы также называют «низшим гетероалкиленом». Примеры гетероалкиленовых групп включают, но без ограничения, $-CH_2O-$, $-CH_2OCH_2-$, $-CH_2CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2NHCH_2-$, $-CH_2CH_2NH-$, $-CH_2S-$, $-CH_2SCH_2-$ и $-CH_2CH_2S-$. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероалкилен также может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе.

[0083] Термин «алкенил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном варианте выполнения изобретения одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте выполнения изобретения одну, углерод-углеродную двойную связь(и). Алкенил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе. Термин «алкенил» также охватывает радикалы, имеющие «*цис*» и «*транс*» конфигурации, или, альтернативно, конфигурации «Z» и «E», что понятно специалистам в данной области. Используемый в данном документе термин «алкенил» охватывает как линейный, так и разветвленный алкенил, если не указано иное. Например, C_{2-6} алкенил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или к разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения алкенил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}) атомов углерода, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но без ограничения, этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил.

[0084] Термин «алкенилен» относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном варианте выполнения изобретения одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте выполнения изобретения одну, углерод-углеродную двойную связь(и). Алкенилен может быть

необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе. Точно так же термин «алкенилен» также охватывает радикалы, имеющие «*цис*» и «*транс*» конфигурации, или, альтернативно, конфигурации «E» и «Z». Используемый в данном документе термин «алкенилен» охватывает как линейный, так и разветвленный алкенилен, если не указано иное. Например, C₂₋₆ алкенилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или к разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения алкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) атомов углерода, или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Примеры алкениленовых групп включают, но без ограничения, этенилен, аллилен, пропенилен, бутенилен и 4-метилбутенилен.

[0085] Термин «гетероалкенилен» относится к линейному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном варианте выполнения изобретения одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте выполнения изобретения одну двойную связь(и) углерод-углерод, и который содержит один или несколько гетероатомов, каждый из которых независимо выбирается из O, S и N в углеводородной цепи. Гетероалкенилен может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе. Термин «гетероалкенилен» охватывает радикалы, имеющие «*цис*» или «*транс*» конфигурацию, или их смесь, или, альтернативно, конфигурацию «Z» или «E» или их смесь, что понятно специалистам в данной области. Например, C₂₋₆ гетероалкенилен относится к линейному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или к разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероалкенилен представляет собой линейный двухвалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 20 (C₂₋₂₀), от 2 до 15 (C₂₋₁₅), от 2 до 10 (C₂₋₁₀) или от 2 до 6 (C₂₋₆) атомов углерода, или двухвалентный углеводородный радикал с разветвленной цепью, содержащий от 3 до 20 (C₃₋₂₀), от 3 до 15 (C₃₋₁₅), от 3 до 10 (C₃₋₁₀) или от 3 до 6 (C₃₋₆) атомов углерода. Примеры гетероалкениленовых групп включают, но без ограничения, -CH=CHO-, -CH=CHOCH₂-, -CH=CHCH₂O-, -CH=CHS-, -CH=CHSCH₂-, -CH=CHCH₂S- или -CH=CHCH₂NH-.

[0086] Термин «алкинил» относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или несколько, в одном варианте

выполнения изобретения одну, две, три, четыре или пять, в другом варианте выполнения изобретения одну, тройную углерод-углеродную связь(и). Алкинил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе. Термин «алкинил» также охватывает как линейный, так и разветвленный алкинил, если не указано иное. В конкретных вариантах выполнения изобретения алкинил представляет собой линейный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 2 до 20 (C_{2-20}), от 2 до 15 (C_{2-15}), от 2 до 10 (C_{2-10}) или от 2 до 6 (C_{2-6}) атомов углерода. атомов, или разветвленный одновалентный углеводородный радикал, содержащий от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 6 (C_{3-6}) атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но без ограничения, этинил ($-C\equiv CH$) и пропаргил ($-CH_2C\equiv CH$). Например, C_{2-6} алкинил относится к линейному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или к разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода.

[0087] Термин «циклоалкил» относится к циклическому насыщенному мостиковому и/или немостиковому одновалентному углеводородному радикалу, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения циклоалкил имеет от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 7 (C_{3-7}) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, декалинил и адамантил.

[0088] Термин «циклоалкенил» относится к циклическому ненасыщенному, неароматическому мостиковому и/или немостиковому одновалентному углеводородному радикалу, который может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения циклоалкенил имеет от 3 до 20 (C_{3-20}), от 3 до 15 (C_{3-15}), от 3 до 10 (C_{3-10}) или от 3 до 7 (C_{3-7}) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают, но без ограничения, циклобутенил, цикlopентенил, циклогексенил или циклогептенил,

[0089] Термин «арил» относится к моноциклической ароматической группе и/или полициклической одновалентной ароматической группе, которые содержат по меньшей мере одно ароматическое углеводородное кольцо. В конкретных вариантах выполнения изобретения арил имеет от 6 до 20 (C_{6-20}), от 6 до 15 (C_{6-15}) или от 6 до 10 (C_{6-10}) атомов кольца. Примеры арильных групп включают, но без ограничения, фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и терфенил. Арил также относится к бициклическим или трициклическим углеродным кольцам, где одно из колец

является ароматическим, а другие из которых могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например дигидронафтилом, инденилом, инданилом или тетрагидронафтилом (тетралинилом). В конкретных вариантах выполнения изобретения арил может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе.

[0090] Термины «аралкил» и «арилалкил» относятся к одновалентной алкильной группе, замещенной одной или несколькими арильными группами. В конкретных вариантах выполнения изобретения аралкил имеет от 7 до 30 (C₇₋₃₀), от 7 до 20 (C₇₋₂₀) или от 7 до 16 (C₇₋₁₆) атомов углерода. Примеры аралкильных групп включают, но без ограничения, бензил, 2-фенилэтил и 3-фенилпропил. В конкретных вариантах выполнения изобретения аралкил необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе.

[0091] Термин «гетероарил» относится к одновалентной моноциклической ароматической группе или одновалентной полициклической ароматической группе, которые содержат по меньшей мере одно ароматическое кольцо, где по меньшей мере одно ароматическое кольцо содержит один или несколько гетероатомов, независимо выбранных из O, S, N и P в кольце. Гетероарильная группа связана с остальной частью молекулы через ее ароматическое кольцо. Каждое кольцо гетероарильной группы может содержать один или два атома O, один или два атома S, от одного до четырех атомов N и/или один или два атома P, при условии, что общее количество гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или меньше и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероарил имеет от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 атомов в кольце. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают, но без ограничения, фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил и триазолил. Примеры бициклических гетероарильных групп включают, но без ограничения, бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, тиадизолопиримидил и тиенопиридил. Примеры трициклических гетероарильных групп включают, но без ограничения, акридинил, бензиндолил,

карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и ксантенил. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероарил также может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе, как описано в данном документе.

[0092] Термины «гетероцикл» и «гетероциклический» относятся к одновалентной моноциклической неароматической кольцевой системе или одновалентной полициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое кольцо, где один или несколько атомов неароматического кольца являются гетероатомами, независимо выбранными из O, S, N и P; а остальные кольцевые атомы представляют собой атомы углерода. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероциклическая группа содержит от 3 до 20, от 3 до 15, от 3 до 10, от 3 до 8, от 4 до 7 или от 5 до 6 атомов кольца. Гетероциклическая группа связана с остальной частью молекулы через ее неароматическое кольцо. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероцикл представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть спиро, конденсированной или связанной мостиком, и в которой атомы азота или серы могут быть необязательно окислены, атомы азота могут быть необязательно кватернизованы, а некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероцикл может быть присоединен к основной структуре у любого гетероатома или атома углерода, что приводит к образованию стабильного соединения. Примеры таких гетероциклических групп включают, но без ограничения, азепинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензофуранонил, бензопиранонил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротиенил, бензотиопиранил, бензоксазинил, β -карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дитианил, фуранонил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротиенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-

третианил. В конкретных вариантах выполнения изобретения гетероцикл лил также может быть необязательно замещен одним или несколькими заместителями Q, как описано в данном документе.

[0093] Термины «галоген», «галоид» и «гало» относятся к фтору, хлору, бром и/или йоду.

[0094] Термин «необязательно замещенный» предназначен для обозначения того, что группа или заместитель, такие как алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, арил, аралкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-6} алкил и гетероциклильная группа могут быть замещены одним или несколькими заместителями Q, каждый из которых независимо выбирается из, напр., (a) оксо (= O), гало, циано ($-CN$) и нитро ($-NO_2$); (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q^a ; и (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-P(O)R^aR^d$, $-P(O)(OR^a)R^d$, $-P(O)(OR^a)(OR^d)$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a , R^b , R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл лил, каждый необязательно замещенный одним или более, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероцикл лил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения, одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В контексте настоящего описания все группы, которые могут быть замещены, являются «необязательно замещенными», если не указано иное.

[0095] В одном варианте выполнения изобретения каждый заместитель Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из (a) оксо, циано, гало и нитро; и (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил и гетероцикл лил; и (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-P(O)R^eR^h$, $-P(O)(OR^e)R^h$, $-P(O)(OR^e)(OR^h)$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ и $-S(O)_2NR^fR^g$; где каждый R^e , R^f , R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10}

¹⁰ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (ii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероарил или гетероциклил.

[0096] В конкретных вариантах выполнения изобретения «оптически активный» и «энантиомерно активный» относятся к набору молекул, энантиомерный избыток которого составляет не менее чем около 50%, не менее чем около 70%, не менее чем около 80%, не менее чем около 90%, не менее чем около 91%, не менее чем около 92%, не менее чем около 93%, не менее чем около 94%, не менее чем около 95%, не менее чем около 96%, не менее чем около 97%, не менее чем около 98%, не менее чем около 99%, не менее чем около 99,5% или не менее чем около 99,8%. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение содержит около 95% или более желаемого энантиомера и около 5% или меньше менее желаемого энантиомера в расчете на общую массу рассматриваемого рацемата.

[0097] При описании оптически активного соединения префиксы R и S используются для обозначения абсолютной конфигурации молекулы относительно ее хирального центра(ов). (+) и (-) используются для обозначения оптического вращения соединения, то есть направления, в котором оптически активное соединение вращает плоскость поляризованного света. Префикс (-) указывает на то, что соединение является левовращающим, то есть соединение вращает плоскость поляризованного света влево или против часовой стрелки. Префикс (+) указывает на то, что соединение является правовращающим, то есть соединение вращает плоскость поляризованного света вправо или по часовой стрелке. Однако знак оптического вращения (+) и (-) не связан с абсолютной конфигурацией молекулы R и S.

[0098] Фраза «его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство» имеет то же значение, что и фраза «энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант соединения, указанного в данном документе; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство, указанного в данном документе соединения; или фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта соединения, указанного в данном документе».

[0099] Термин «сольват» относится к комплексу или агрегату, образованному одной или несколькими молекулами растворенного вещества, напр., соединения, представленного в данном документе, и одной или несколькими молекулами растворителя, которые присутствуют в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают, но без ограничения, воду, метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. В конкретных вариантах выполнения изобретения

растворитель является фармацевтически приемлемым. В одном варианте выполнения изобретения комплекс или агрегат находится в кристаллической форме. В другом варианте выполнения изобретения комплекс или агрегат находится в некристаллической форме. Если растворителем является вода, сольват представляет собой гидрат. Примеры гидратов включают, но без ограничения, полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

[0100] Устойчивый, рецидивирующий или рефрактерный относится к случаям, когда рак имеет пониженную чувствительность к лечению, напр., до точки, когда рак не реагирует на лечение. Рак может быть устойчивым в начале лечения или может стать устойчивым во время лечения. Термин «рефрактерный» может относиться к раку, лечение которого (напр., химиотерапевтическими препаратами, биологическими агентами и/или лучевой терапией) оказалось неэффективным. Рефрактерная раковая опухоль может уменьшиться в размерах, но не до такой степени, при которой лечение будет признано эффективным. Однако обычно опухоль остается того же размера, что и до лечения (стабильное заболевание), или растет (прогрессирующее заболевание).

[0101] Термины «отзывчивость» или «реагировать» на лечение и другие формы этого термина, используемые в данном документе, относятся к реакции субъекта на лечение терапевтическим средством, напр., ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, напр., монотерапия или комбинированная терапия. Отзывчивость на терапию, напр., лечение с помощью ингибитора PI3K отдельно или в комбинации, может быть оценена путем сравнения реакции субъекта на терапию с использованием одного или нескольких клинических критериев, таких как IWCLL 2008 (для CLL), описанных, напр., в Hallek, M. et al. (2008) Blood 111 (12): 5446-5456; Классификации Лугано, описанной, напр., в Cheson, B.D. et al. Journal of Clinical Oncology, 32(27): 3059–3067; и тому подобных. Предусмотрены дополнительные классификации отзывчивости. Эти критерии представляют собой набор опубликованных правил, которые определяют, когда онкологические больные имеют улучшение («отвечают»), остаются на прежнем уровне («стабильны») или имеют ухудшение («прогрессирование») во время лечений.

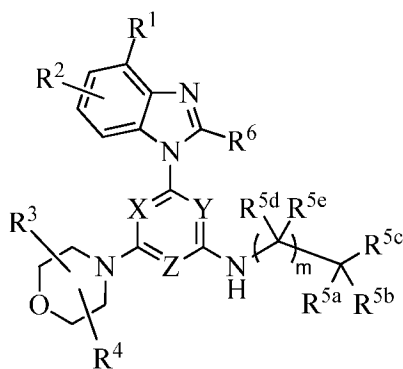
[0102] Например, у субъекта с CLL может быть определена полная ремиссия (CR) или частичная ремиссия (PR). Например, согласно IWCLL 2008, субъект считается находящимся в CR, если соблюдаются по меньшей мере все следующие критерии, оцененные после завершения терапии: (i) Лимфоциты периферической крови (оцениваемые по крови и другим подсчетам) ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ ($4000 \mu\text{l}$); (ii) отсутствие гепатомегалии или спленомегалии при физикальном обследовании; (iii) отсутствие конституциональных симптомов; и (iv) показатели крови (напр., нейтрофилы, тромбоциты, гемоглобин) выше

значений, указанных в Hallek, M. et al. Частичная ремиссия (PR) CLL определяется в соответствии с IWCLL 2008 как включающая одно из: (i) снижения количества лимфоцитов крови на 50% или более от значения до терапии; (ii) уменьшения лимфаденопатии, обнаруженное с помощью компьютерной томографии или пальпации; или (iii) уменьшения увеличения селезенки или печени, измеренного перед лечением, на 50% или более, обнаруживаемое с помощью компьютерной томографии или пальпации; и показатели крови (напр., нейтрофилы, тромбоциты, гемоглобин) соответствуют значениям, указанным в Hallek M. et al. В других вариантах выполнения изобретения у субъекта, страдающего CLL, установлено прогрессирующее заболевание (PD) или стабильное заболевание (SD). Например, согласно IWCLL 2008, субъект считается находящимся в PD во время терапии или после терапии, если удовлетворяется хотя бы один из следующих критериев: (i) прогрессирование лимфаденопатии; (ii) увеличение на 50% или более увеличенной перед лечением селезенки или печени или появление *de novo* гепатомегалии или спленомегалии; (iii) увеличение количества лимфоцитов крови на 50% или более, по меньшей мере 5000 В-лимфоцитов на микролитр; (iv) переход к более агрессивной гистологии (напр., синдром Рихтера); или (v) возникновение цитопении (нейтропении, анемии или тромбоцитопении), связанной с CLL. Стабильное заболевание (SD) для CLL определяется в соответствии с IWCLL 2008 как у пациента, у которого не было полной или частичной ремиссии, и у которого не было прогрессирования заболевания.

[0103] Например, в некоторых вариантах выполнения изобретения субъект с CLL отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если по меньшей мере один из критериев прогрессирования заболевания согласно IWCLL замедлен или снижен, напр., на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или более. В другом примере субъект отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если у субъекта наблюдается увеличение ожидаемой продолжительности жизни, напр., на около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или более сверх прогнозируемой продолжительности жизни, если лечение не проводится. В другом примере субъект отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если субъект имеет одно или несколько из: увеличенной выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости или увеличения времени до прогрессирования (TTP), напр., как описано в Hallek M. et al.

СОЕДИНЕНИЯ

[0104] Заявленное изобретение относится к ингибиторам PI3K Формулы (I):



Формула (I)

или их энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству; где:

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; где каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; или R^3 и R^4 соединены вместе с образованием связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-$

$\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5b} представляет собой (а) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n-(\text{C}_{6-14} \text{ арил})$ или $-(\text{CR}^{5f}\text{R}^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; или (d) когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^X , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} и R^{5g} необязательно замещены одним или

несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; и (c) -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^bR^c, -C(NR^a)NR^bR^c, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)OR^a, -OC(O)NR^bR^c, -OC(=NR^a)NR^bR^c, -OS(O)R^a, -OS(O)₂R^a, -OS(O)NR^bR^c, -OS(O)₂NR^bR^c, -NR^bR^c, -NR^aC(O)R^d, -NR^aC(O)OR^d, -NR^aC(O)NR^bR^c, -NR^aC(=NR^d)NR^bR^c, -NR^aS(O)R^d, -NR^aS(O)₂R^d, -NR^aS(O)NR^bR^c, -NR^aS(O)₂NR^bR^c, -SR^a, -S(O)R^a, -S(O)₂R^a, -S(O)NR^bR^c и -S(O)₂NR^bR^c, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₄ арила, C₇₋₁₅ аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) -C(O)R^e, -C(O)OR^e, -C(O)NR^fR^g, -C(NR^e)NR^fR^g, -OR^e, -OC(O)R^e, -OC(O)OR^e, -OC(O)NR^fR^g, -OC(=NR^e)NR^fR^g, -OS(O)R^e, -OS(O)₂R^e, -OS(O)NR^fR^g, -OS(O)₂NR^fR^g, -NR^fR^g, -NR^eC(O)R^h, -NR^eC(O)OR^h, -NR^eC(O)NR^fR^g, -NR^eC(=NR^h)NR^fR^g, -NR^eS(O)R^h, -NR^eS(O)₂R^h, -NR^eS(O)NR^fR^g, -NR^eS(O)₂NR^fR^g, -SR^e, -S(O)R^e, -S(O)₂R^e, -S(O)NR^fR^g и -S(O)₂NR^fR^g; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил; или

где два заместителя Q, которые расположены рядом друг с другом, необязательно образуют C₃₋₁₀ циклоалкенил, C₆₋₁₄ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a.

[0105] В одном варианте выполнения соединения Формулы (I)

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; где каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; или R^3 и R^4 соединены вместе с образованием связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14} \text{ арил})$ или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

$\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; или (d) когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как определено в данном документе.

[0106] В другом варианте выполнения соединения Формулы (I)

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой (а) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; где каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; или R^3 и R^4 соединены вместе с образованием связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14} \text{ арил})$ или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; или (d) когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному

и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-S(O)-C_{1-6}$ алкил или $-SO_2-C_{1-6}$ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q как определено в данном документе.

[0107] В еще другом одном варианте выполнения соединения Формулы (I)

X , Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X , Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; где каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N , к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; или R^3 и R^4 соединены вместе с образованием связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ —(C_{6-14} арил) или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ —гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$; или (d) когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-S(O)-C_{1-6}$ алкил или $-SO_2-C_{1-6}$ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как определено в данном документе.

[0108] В еще другом одном варианте выполнения соединения Формулы (I)

X, Y и Z представляют собой N;

R^1 и R^2 каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; где каждый R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R^3 и R^4 каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; или R^3 и R^4 соединены вместе с образованием связи, C_{1-6} алкилена, C_{1-6} гетероалкилена, C_{2-6} алкенилена или C_{2-6} гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил или гетероарил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14} \text{ арил})$ или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляют собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

$\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (а) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; или (d) когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-\text{S}-\text{C}_{1-6}$ алкил, $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ алкил или $-\text{SO}_2-\text{C}_{1-6}$ алкил;

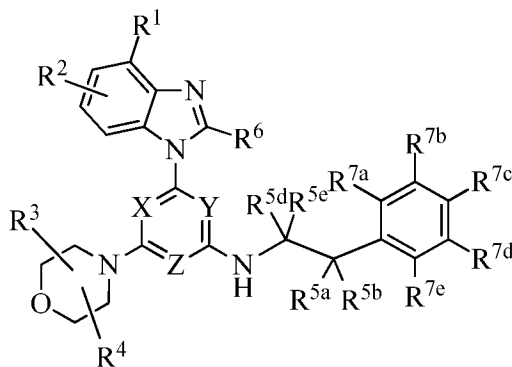
m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как определено в данном документе.

[0109] Синтез соединений Формулы (I) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0110] Заявленное изобретение также относится к соединению Формулы (IX):



Формула (IX),

или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству; где:

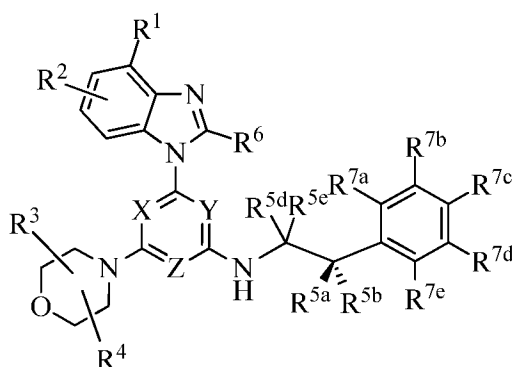
R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или

два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые находятся рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0111] Синтез соединений Формулы (IX) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 В2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0112] В одном варианте выполнения изобретения соединение Формулы (IX) имеет структуру Формулы (IXa):

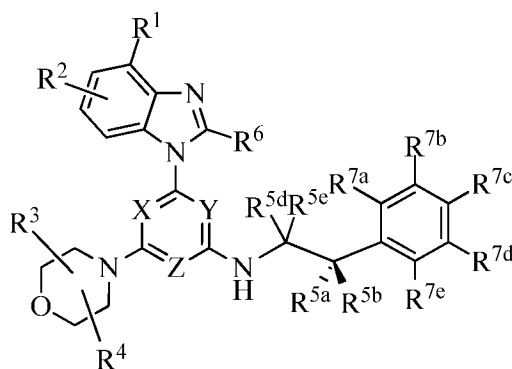


Формула (IXa),

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0113] Синтез соединений Формулы (IXa) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 В2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0114] В другом варианте выполнения изобретения соединение Формулы (IX) имеет структуру Формулы (IXb):



Формула (IXb),

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0115] Синтез соединений Формулы (IXb) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0116] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (IX), (IXa) или (IXb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, напр., фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, напр., 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероцикл, напр., 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-

метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил) фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0117] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (X), (Xa) или (Xb) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, напр., фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероарил, напр., 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероцикл, напр., 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-

метилпиперазин-1-ил; и в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0118] В некоторых вариантах выполнения соединений Формулы (IX), (IXa) или (IXb)

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород, гало, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой N; где R^X представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0119] В некоторых вариантах выполнения соединений Формулы (IX), (IXa) или (IXb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гало;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой водород;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0120] В некоторых вариантах выполнения соединений Формулы (IX), (IXa) или (IXb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0121] В некоторых вариантах выполнения соединений Формулы (IX), (IXa) или (IXb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH.

[0122] В некоторых вариантах выполнения соединений Формулы (IX), (IXa) или (IXb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH.

[0123] В некоторых вариантах выполнения соединений Формулы (IX), (IXa) или (IXb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой водород;

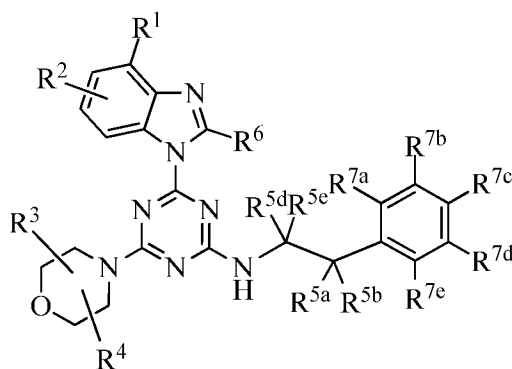
R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH.

[0124] Заявленное изобретение также относится к соединению Формулы (X):



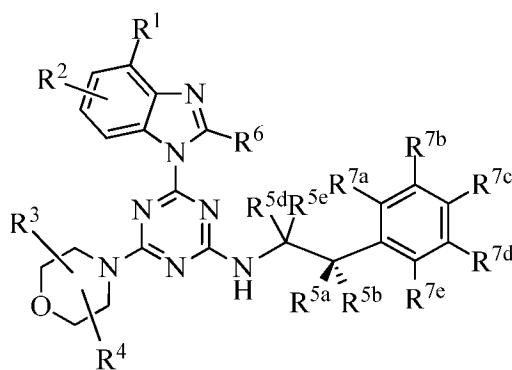
Формула (X),

или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или

пролекарству; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} - каждый, как определено в данном документе.

[0125] Синтез соединений Формулы (X) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0126] В одном варианте выполнения изобретения соединение Формулы (X) имеет структуру Формулы (Xa):

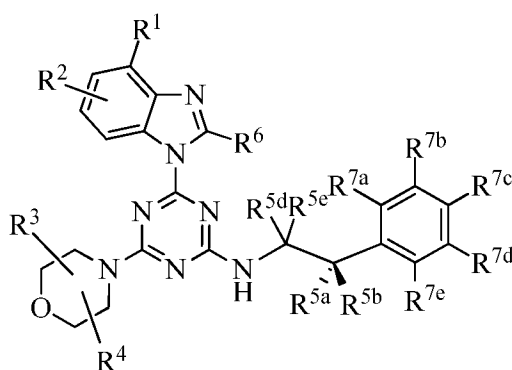


Формула (Xa),

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} - каждый, как определено в данном документе.

[0127] Синтез соединений Формулы (Xa) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0128] В другом варианте выполнения изобретения соединение Формулы (X) имеет структуру Формулы (Xb):



Формула (Xb),

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5d} , R^{5e} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} - каждый, как определено в данном документе.

[0129] Синтез соединений Формулы (Xb) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0130] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (X), (Xa) или (Xb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, напр., фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, напр., 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероциклил, напр., 5-членный или 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил) фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-

ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0131] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (X), (Xa) или (Xb), R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, напр., фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероарил, напр., 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероциклил, напр., 5-членный или 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил,

пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0132] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (X), (Xa) или (Xb)

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород, гало, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

каждый из R^{5d} и R^{5e} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0133] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (X), (Xa) или (Xb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гало;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой водород;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0134] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (X), (Xa) или (Xb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0135] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (X), (Xa) или (Xb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0136] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (X), (Xa) или (Xb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0137] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (X), (Xa) или (Xb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

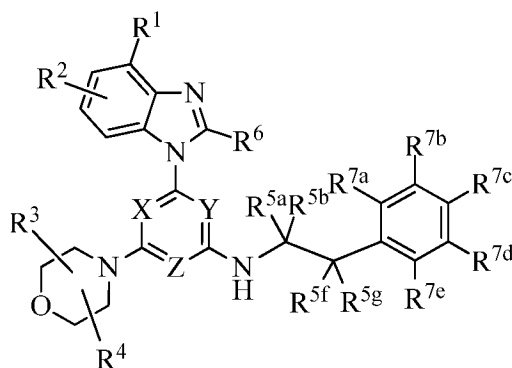
R^{5a} и R^{5b} представляют собой водород;

R^{5d} и R^{5e} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0138] Заявленное изобретение также относится к соединению Формулы (XI):



Формула (XI),

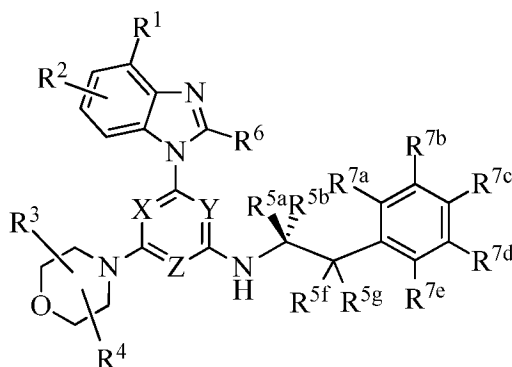
или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству; где:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$, or $-S(O)_2NR^bR^c$; или два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые находятся рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0139] Синтез соединений Формулы (XI) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0140] В одном варианте выполнения изобретения соединение Формулы (XI) имеет структуру Формулы (XIa):

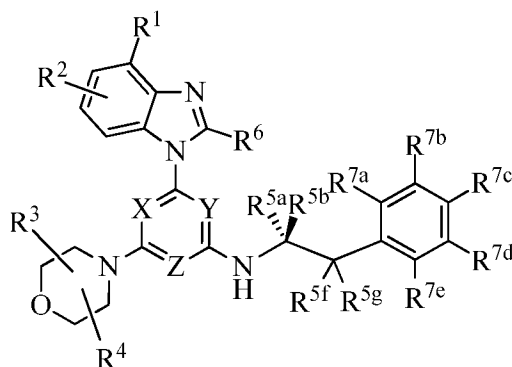


Формула (XIa),

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0141] Синтез соединений Формулы (XIa) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0142] В другом варианте выполнения изобретения соединение Формулы (XI) имеет структуру Формулы (XIb):



Формула (XIb),

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0143] Синтез соединений Формулы (XIb) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0144] В конкретных вариантах выполнения соединения Формулы (XI), (XIa) или (XIb) каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c)

$-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{5f} , R^{5g} , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X , Y , Z , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} определены в данном документе в другом месте.

[0145] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (XI), (XIa) или (XIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, напр., фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, напр., 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероциклил, например, 5-членный или 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и в конкретных вариантах выполнения изобретения один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-

метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0146] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (XI), (XIa) или (XIb), R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, напр., фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероарил, напр., 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероцикл, например, 5-членный или 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и в конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-

фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил) пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0147] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (XI), (XIa) или (XIb)

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

каждый из R^{5f} и R^{5g} независимо представляет собой водород, гало, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{1-10} циклоалкил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой N; где R^X представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0148] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (XI), (XIa) или (XIb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гало;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{1-10} циклоалкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH.

[0149] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (XI), (XIa) или (XIb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH.

[0150] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (XI), (XIa) или (XIb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH.

[0151] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (XI), (XIa) или (XIb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH.

[0152] В конкретных вариантах выполнения соединений Формулы (XI), (XIa) или (XIb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

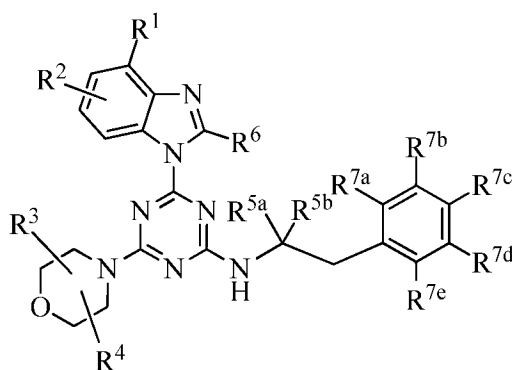
R^{5f} и R^{5g} представляют собой водород; или R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, циклобутил, цикlopентил или циклогексил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CH.

[0153] Заявленное изобретение также относится к соединению Формулы (XVI):



Формула (XVI),

или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} - каждый, как определено в данном документе.

[0154] Синтез соединений Формулы (XVI) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0155] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0156] В другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0157] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0158] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0159] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероциклил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0160] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0161] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиперидинил или

пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, остальные из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0162] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, три или четыре заместителями Q^a ; и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, остальные из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0163] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил) пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0164] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) один из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}$, остальные из $R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}$ и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0165] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI), R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}$, X, Y и Z - как определено в данном документе.

[0166] В другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя

заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z - как определено в данном документе.

[0167] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z - как определено в данном документе.

[0168] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z - как определено в данном документе.

[0169] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z - как определено в данном документе.

[0170] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z - как определено в данном документе.

[0171] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z - как определено в данном документе.

[0172] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z - как определено в данном документе.

[0173] В еще другом варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил) фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-

метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0174] В еще одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI) R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0175] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI)

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0176] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гало;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0177] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0178] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0179] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0180] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

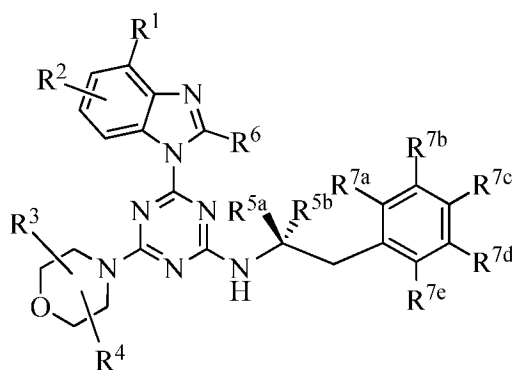
R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} представляют собой метил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0181] В одном варианте выполнения изобретения соединение Формулы (XVI) имеет структуру Формулы (XVIa):



Формула (XVIa)

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} - каждый, как определено в данном документе.

[0182] Синтез соединений Формулы (XVIa) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0183] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0184] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0185] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0186] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0187] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0188] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0189] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0190] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, три или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0191] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)-фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0192] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0193] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0194] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0195] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) R^{7a} представляет собой гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0196] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) R^{7a} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0197] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) R^{7a} представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0198] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) R^{7a} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0199] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый

из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0200] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0201] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил) пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0202] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa) R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0203] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa)

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0204] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гало;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0205] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0206] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляют собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0207] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пирролидинил, пиперидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0208] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIa)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

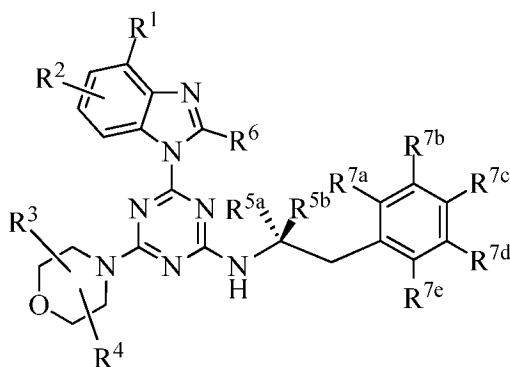
каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0209] Синтез соединений Формулы (XVIa) раскрыт в Патенте США No. 9,056,852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0210] В другом варианте выполнения изобретения соединение Формулы (XVI) имеет структуру Формулы (XVIb):



Формула (XVIb)

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} - каждый, как определено в данном документе.

[0211] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0212] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0213] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0214] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0215] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой гетероциклил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0216] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0217] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0218] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0219] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0220] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) один из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , остальные из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , X, Y и Z - каждый, как определено в данном документе.

[0221] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0222] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0223] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0224] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероарил, который необязательно замещен одним, двумя,

тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0225] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0226] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой 5-членный или 6-членный гетероцикл, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0227] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0228] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и каждый из $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^{5a}, R^{5b}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, R^{7e}, X, Y$ и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0229] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0230] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb) R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-

метоксифенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил; и каждый из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , X, Y и Z имеет значения, указанные в данном документе.

[0231] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb)

R^1 представляет собой водород или $-OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0232] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гало;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0233] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0234] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0235] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0236] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVIb)

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород.

[0237] В одном варианте выполнения соединения Формулы (XVI), (XVIa) или (XVIb)

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-$

$\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)R}^{1a}$, $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, $-\text{SR}^{1a}$, $-\text{S(O)R}^{1a}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ или $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; и R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} определены в данном документе в другом месте.

[0238] В одном варианте любой из формул, представленных в данном документе,

R^1 представляет собой водород или $-\text{OR}^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляет собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой N; где R^X представляет собой водород или C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

[0239] В одном варианте выполнения любой из формул, представленных в данном документе,

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими гало;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0240] В одном варианте выполнения любой из формул, представленных в данном документе,

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, моноциклический гетероарил или моноциклический гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляет собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0241] В одном варианте выполнения любой из формул, представленных в данном документе,

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, 5- или 6-членный гетероарил или 5- или 6-членный гетероцикл, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0242] В одном варианте выполнения любой из формул, представленных в данном документе,

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой дифторметил;

R^{5a} и R^{5b} каждый независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридилил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0243] В одном варианте выполнения любой из формул, представленных в данном документе,

R^1 представляет собой водород или метокси;

R^2 представляет собой водород;

R^3 и R^4 представляют собой водород;

R^6 представляет собой диформетил;

каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} представляют собой водород; и

X, Y и Z каждый независимо представляют собой N или CH.

[0244] Группы или переменные, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{5d} , R^{5e} , R^{5f} , R^{5g} , R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} , R^{7e} , m, n, X, Y и Z в приведенных в данном документе Формулах, напр., Формулах (I), (IX), (X), (XI), (XVI), (Ia), (IXa), (Xa), (XIa), (XVIa), (Ib), (IXb), (Xb), (XIb), (XVIb) дополнительно определены в вариантах выполнения изобретения, описанных в данном документе. Все комбинации вариантов выполнения изобретения, представленные в данном документе для таких групп и/или переменных, находятся в пределах объема этого изобретения.

[0245] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой циано. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой фторо, хлоро, бром или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой нитро. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах

выполнения изобретения R^1 представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе.

[0246] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил, где алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси или 3-диметиламинопропокси. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-OC(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-OC(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-OS(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-OS(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения,

[illegible]

как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе.

[0248] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил, где алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^1 представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси или 3-диметиламинопропокси. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой $-OC(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах

[illegible]

данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^2 представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе.

[0249] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^3 представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^3 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^3 представляет собой водород, метил, этил или пропил (напр., н-пропил, изопропил или 2-изопропил).

[0250] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^4 представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^4 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^4 представляет собой водород, метил, этил или пропил (напр., н-пропил, изопропил или 2-изопропил).

[0251] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^3 и R^4 соединены вместе с образованием связи. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^3 и R^4 связаны вместе с образованием C_{1-6} алкилена, необязательно замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^3 и R^4 связаны вместе с образованием метилена, этилена или пропилена, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^3 и R^4 связаны вместе с образованием C_{1-6} гетероалкилена, необязательно замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^3 и R^4 связаны вместе с образованием C_{2-6} алкенилена, необязательно замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^3 и R^4 связаны вместе с образованием C_{2-6} гетероалкенилена, необязательно замещенного одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе.

[0252] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^6 представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^6

представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя или тремя гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^6 представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими, в одном варианте выполнения изобретения одним, двумя или тремя фторо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^6 представляет собой метил, фторметил, дифторметил или трифторметил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^6 представляет собой дифторметил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^6 представляет собой $-S-C_{1-6}$ алкил, где алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^6 представляет собой $-S(O)-C_{1-6}$ алкил, где алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^6 представляет собой $-SO_2-C_{1-6}$ алкил, где алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе.

[0253] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} не представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой фторо, хлоро, бромо или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил или *трет*-бутил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой метил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой C_{3-7} циклоалкил,

изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой амино ($-\text{NH}_2$). В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{SR}^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$; где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе.

[0255] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил или гетероарил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q; или (c) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, –

$C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; или (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил или гетероарил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q.

[0256] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой фторо, хлоро, бром или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил или *трет*-бутил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой метил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой

изобретения R^{5b} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} не является гетероциклилом.

[0257] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-C(O)OCH_3$. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-OC(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-OC(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-OS(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-OS(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой амино ($-NH_2$). В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, определенные в

данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-S(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе.

[0258] В конкретных вариантах выполнения изобретения каждый R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил или *трет*-бутил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения каждый R^{5a} и R^{5b} независимо представляют собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил или *трет*-бутил, каждый необязательно замещенный одним или несколькими гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения каждый R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил или трет-бутил. В конкретных вариантах выполнения изобретения каждый R^{5a} и R^{5b} представляет собой метил.

[0259] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q,

как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5b} представляет собой C_{6-14} арил, замещенный в положении 2 одним заместителем Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой фенил или нафтил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой фенил, нафта-1-ил или нафта-2-ил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой фенил, 4-хлорфенил, 4-метоксифенил или нафта-2-ил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе.

[0260] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14} \text{ арил})$, где C_{6-14} арил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой бензил, 2-фенетил, 3-фенилпропил или 4-фенилбутил, где каждый фенильный фрагмент необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой бензил, 2-фенетил, 3-фенилпропил или 4-фенилбутил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой бензил, фторбензил, хлорбензил, бромбензил, цианобензил, метилбензил или метоксибензил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой (нафталин-1-ил)метил, (нафталин-2-ил)метил-2-(нафталин-1-ил)этил, 2-(нафталин-2-ил)этил, 3-(нафталин-1-ил)пропил, 3-(нафталин-2-ил)пропил, 4-(нафталин-1-ил)бутил или 4-(нафталин-2-ил)бутил, где каждый нафтильный фрагмент необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения n

равно 0 или 1. В одном варианте выполнения изобретения n равно 1. В одном варианте выполнения изобретения n равно 1, 2, 3 или 4. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-\text{CH}_2-(\text{C}_{6-14} \text{ арил})$, где C_{6-14} арил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-(\text{C}_{6-14} \text{ арил})$, где C_{6-14} арил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил или $-\text{CH}_2$ -нафтил, где каждый фенил или нафтил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q , как описано в данном документе, например, необязательно замещенным одним или несколькими F , Cl , Br , I , $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCF}_3$. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2$ -нафта-1-ил или $-\text{CH}_2$ -нафта-2-ил, где каждый фенил или нафтил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q , как описано в данном документе, такими как, например, необязательно замещенные одним или несколькими F , Cl , Br , I , $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$ или $-\text{OCF}_3$. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2$ -нафта-1-ил или $-\text{CH}_2$ -нафта-2-ил, где каждый фенил или нафтил необязательно замещен одним или несколькими F , Cl , Br , I , $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$. В других вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{CH}_2$ -нафта-1-ил или $-\text{CH}_2$ -нафта-2-ил, где каждый фенил или нафтил необязательно замещен одним или несколькими F , Cl , Br , I , $-\text{CN}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}-(\text{C}_{1-4} \text{ алкилен})-\text{N}-\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$ (напр., $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), $-\text{O}$ -гетероцикл (напр., $-\text{O}-(\text{N-метилпиперидинил})$ или $-\text{O}$ -пиперидинил), $-\text{O}$ -гетероарил (напр., $-\text{O}$ -пиридил), $-\text{NH}$ -гетероцикл (напр., $-\text{NH}-(\text{N-метилпиперидинил})$, $-\text{NH}-(\text{N-метилпирролидинил})$, $-\text{NH}$ -пиперидинил или $-\text{NH}$ -пирролидинил), $-\text{NH}$ -гетероарил (напр., $-\text{NH}$ -пиридил), $-\text{NCH}_3$ -гетероцикл (напр., $-\text{NCH}_3-(\text{N-метилпиперидинил})$, $-\text{NCH}_3-(\text{N-метилпирролидинил})$, $-\text{NCH}_3$ -пиперидинил или $-\text{NCH}_3$ -пирролидинил), $-\text{NCH}_3$ -гетероарил (напр., $-\text{NCH}_3$ -пиридил), гетероцикл (напр., пиперидинил, пиперазинил, $\text{N-метилпиперидинил}$ или $\text{N-метилпиперазинил}$) или гетероарил (напр., пиридил или имидазолил). В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-\text{CH}_2$ -фенил, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -фенил, $-\text{CH}_2$ -(2-метилфенил), $-\text{CH}_2$ -(2-метоксифенил), $-\text{CH}_2$ -(2-фторфенил), $-\text{CH}_2$ -(2-хлорфенил), $-\text{CH}_2$ -(2-бромфенил), $-\text{CH}_2$ -(3-метилфенил), $-\text{CH}_2$ -(3-метоксифенил), $-\text{CH}_2$ -(3-фторфенил), $-\text{CH}_2$ -(3-хлорфенил), $-\text{CH}_2$ -(3-бромфенил), $-\text{CH}_2$ -(4-метилфенил), $-\text{CH}_2$ -(4-метоксифенил), $-\text{CH}_2$ -(4-фторфенил), $-\text{CH}_2$ -(4-хлорфенил), $-\text{CH}_2$ -(4-бромфенил), $-\text{CH}_2$ -нафта-1-ил или $-\text{CH}_2$ -нафта-2-ил.

[0261] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})-$ (C_{6-14} арил), где C_{6-14} арил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе, и где R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный циклоалкил или гетероцикл. В одном варианте R^{5c} представляет собой –циклопропилфенил. В одном варианте R^{5c} представляет собой –циклобутилфенил. В одном варианте R^{5c} представляет собой –циклопентилфенил. В одном варианте R^{5c} представляет собой –циклогексилфенил.

[0262] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-$ гетероарил, где гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе, где n определено в другом месте. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-\text{CH}_2-$ (моноциклический гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-\text{CH}_2-$ (5- или 6-членный гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5c} представляет собой $-\text{CH}_2-$ (бициклический гетероарил), где гетероарил необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, как описано в данном документе.

[0263] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5d} представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5d} представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5d} представляет собой фторо, хлоро, бромо или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5d} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5d} представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5d} представляет собой метил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5d} представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5d} представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил или *трет*-бутил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5d} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных

[illegible]

[0265] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой фторо, хлоро, бром или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой метил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил или *трет*-бутил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе.

[0266] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e}

[illegible]

собой $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, где каждый из R^{1a} и R^{1d} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой $-SR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой $-S(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой $-S(O)_2R^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5e} представляет собой $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$; где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе.

[0267] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой фторо, хлоро, бромо или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой метил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил или *трет*-бутил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5f} представляет собой C_{3-10} циклоалкил,

C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой метил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой метил, этил, пропил или бутил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил или *трет*-бутил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе.

[0270] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой $-C(O)R^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой $-C(O)OR^{1a}$, где R^{1a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой $-C(O)OCH_3$. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет

[illegible]

$\text{NR}^{1a}\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой $\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1a} , R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой SR^{1a} , где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой $\text{S(O)}\text{R}^{1a}$, где R^{1a} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой $\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$, где R^{1a} имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой $\text{S(O)}\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{5g} представляет собой $\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$, где каждый из R^{1b} и R^{1c} имеет значения, определенные в данном документе.

[0271] В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклобутил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют цикlopентил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклогексил,

необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклогептил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда присутствуют R^{5f} и R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

[0272] В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 4-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 5-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, как описано в данном документе.

[0273] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой циано. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фторо, хлоро, бромо или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой нитро. В

конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В некоторых вариантах воплощения R^{7a} представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбирается из группы, состоящей из фтора, хлора, брома, метила и метокси. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой 5-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой имидазолил или пирозолил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой

имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил или 2-метилпирозол-3-ил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой пиридинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-метилпиридин-4-ил или 2-метоксипиридин-4-ил. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой 5-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой пиперидинил или пиперазинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой 1-метилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0274] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой $-C(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой $-C(O)OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой $-C(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой $-C(NR^a)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой $-OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^a представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил, где алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^a представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси или 3-диметиламинопропокси. В конкретных

[illegible]

имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой $-S(O)_2R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой $-S(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой $-S(O)_2NR^bR^c$; где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе.

[0275] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0276] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой циано. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой фторо, хлоро, бромо или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой нитро. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как

описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе.

[0277] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-C(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-C(O)OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-C(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-C(NR^a)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-OR^a$, где R^a имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^a представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил, где алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^a представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси или 3-диметиламинопропокси. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-OC(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-OC(O)OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-OC(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-OS(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой $-OS(O)_2R^a$, где R^a имеет

[illegible]

[0278] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7b} представляет

собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин -4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0279] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой циано. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой фторо, хлоро, бромо или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой нитро. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах

выполнения изобретения R^{7c} представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе.

[0280] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-C(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-C(O)OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-C(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-C(NR^a)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^a представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил, где алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^a представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси или 3-диметиламинопропокси. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OC(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OC(O)OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OC(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OS(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OS(O)_2R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OS(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OS(O)_2NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой амино ($-NH_2$). В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-NR^aC(O)R^d$, где каждый из R^a и R^d имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-NR^aC(O)OR^d$, где каждый из

R^a и R^d имеют значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-NR^aC(O)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b , R^c и R^d имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-NR^aS(O)R^d$, где каждый из R^a и R^d имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-NR^aS(O)_2R^d$, где каждый из R^a и R^d имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-NR^aS(O)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-SR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-S(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-S(O)_2R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-S(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе.

[0281] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин -4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-

4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0282] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой циано. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой фторо, хлоро, бром или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой нитро. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе.

[0283] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-C(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-C(O)OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-C(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-C(NR^a)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном

документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^a представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил, где алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^a представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси или 3-диметиламинопропокси. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-OC(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-OC(O)OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-OC(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-OS(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-OS(O)_2R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-OS(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-OS(O)_2NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой амино ($-NH_2$). В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-NR^aC(O)R^d$, где каждый из R^a и R^d имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-NR^aC(O)OR^d$, где каждый из R^a и R^d имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-NR^aC(O)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b , R^c и R^d имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-NR^aS(O)R^d$, где каждый из R^a и R^d имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-NR^aS(O)_2R^d$, где каждый из R^a и R^d имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d}

представляет собой $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-\text{NR}^a\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-\text{SR}^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-\text{S}(\text{O})\text{R}^a$, где R^a имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе.

[0284] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7d} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0285] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой водород. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой циано. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой гало. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой фторо, хлоро, бромо или йодо. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой нитро. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7e}

представляет собой C_{2-6} алкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{2-6} алкинил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{3-10} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{3-7} циклоалкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой C_{7-15} аралкил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе.

[0286] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-C(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-C(O)OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-C(O)NR^bR^c$, где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-C(NR^a)NR^bR^c$, где каждый из R^a , R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В некоторых вариантах воплощения R^a представляет собой $-O-C_{1-6}$ алкил, где алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a , как описано в данном документе. В некоторых вариантах воплощения R^a представляет собой метокси, этокси, пропокси, изопропокси или 3-диметиламинопропокси. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OC(O)R^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OC(O)OR^a$, где R^a имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7c} представляет собой $-OC(O)NR^bR^c$, где каждый из

[illegible]

собой $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^b\text{R}^c$; где каждый из R^b и R^c имеет значения, определенные в данном документе.

[0287] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7e} представляет собой фенил, 2-фторфенил, 2-хлорфенил, 2-бромфенил, 2-метилфенил, 2-(3-диметиламинопропил)фенил, 2-метоксифенил, 3-фторфенил, 3-хлорфенил, 3-метилфенил, 3-метоксифенил, 4-фторфенил, 4-хлорфенил, 4-бромфенил, 4-метоксифенил, 2,4-дифторфенил, 2,6-дифторфенил, 4-фтор-3-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 3-морфолин-4-илметилфенил, имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метилпирозол-4-ил, 2-метилпирозол-3-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил, 2-фторпиридин-3-ил, 2-метилпиридин-4-ил, 2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-4-ил, 2-метоксипиридин-4-ил, пиримидин-5-ил, пирролидин-3-ил, 1-метилпирролидин-3-ил, пиперидин-4-ил, 1-метилпиперидин-4-ил, 1-этилпиперидин-4-ил, 1-изопропилпиперидин-4-ил, 1-ацетилпиперидин-4-ил, 1-метилсульфонилпиперидин-4-ил или 4-метилпиперазин-1-ил.

[0288] В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} и R^{7b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} и R^{7b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} и R^{7b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют циклогексенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} и R^{7b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_{6-14} арил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} и R^{7b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} и R^{7b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a . В конкретных вариантах выполнения изобретения R^{7a} и R^{7b} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют моноциклический гетероарил, необязательно

изобретения m равно 1, n равно 0, 1, 2 или 3. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 1, n равно 0, 1 или 2. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 1, n равно 0 или 1. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 1, n равно 0. В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 1, n равно 1.

[0295] В конкретных вариантах выполнения изобретения m равно 0, n равно 1, и каждый из R^{5a} и R^{5b} представляет собой метил.

[0296] В конкретных вариантах выполнения изобретения X представляет собой N . В конкретных вариантах выполнения изобретения X представляет собой CR^X , где R^X имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения X представляет собой CH .

[0297] В конкретных вариантах выполнения изобретения Y представляет собой N . В конкретных вариантах выполнения изобретения Y представляет собой CR^X , где R^X имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения Y представляет собой CH .

[0298] В конкретных вариантах выполнения изобретения Z представляет собой N . В конкретных вариантах выполнения изобретения Z представляет собой CR^X , где R^X имеет значение, определенное в данном документе. В конкретных вариантах выполнения изобретения Z представляет собой CH .

[0299] В конкретных вариантах выполнения изобретения X , Y и Z представляют собой N . В конкретных вариантах выполнения изобретения X и Y представляют собой N , а Z представляет собой CH . В конкретных вариантах выполнения изобретения X и Z представляют собой N , а Y представляет собой CH . В конкретных вариантах выполнения изобретения Y и Z представляют собой N , и X представляет собой CH .

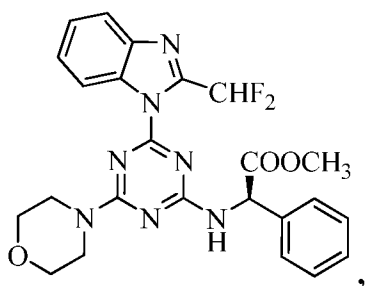
[0300] В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение, представленное в данном документе, не представляет собой 4-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-6-морфолино-*N*-(2-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,3,5-триазин-2-амин. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение, представленное в данном документе, не представляет собой 6-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-(1-(4-((*R*)-3-(метоксиметил)морфолино)фенил)этил)-2-морфолинопиримидин-4-амин.

[0301] В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда X , Y и Z представляют собой N , и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не представляет собой гетероцикл. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда X , Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не представляет собой 5-членный гетероцикл. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда X , Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не представляет собой пирролидин. В конкретных

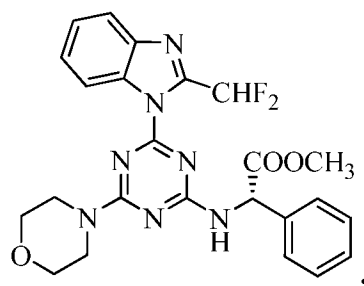
вариантах выполнения изобретения, когда X, Y и Z представляют собой N и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не представляет собой пирролидин-1-ил.

[0302] В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда X и Z представляют собой N, Y представляет собой CH и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} представляет собой морфолинозамещенный фенил. В конкретных вариантах выполнения изобретения, когда X и Z представляют собой N, Y представляет собой CH и R^{5a} представляет собой водород, R^{5b} не представляет собой 4-((R)-3-(метоксиметил)морфолино) фенил.

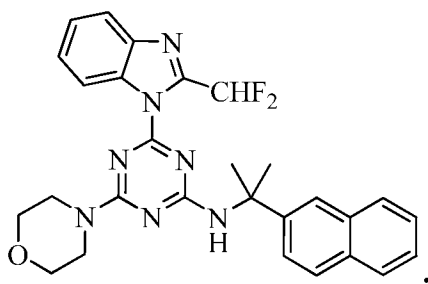
[0303] В одном варианте выполнения изобретения в данном документе предусмотрено соединение, выбранное из:



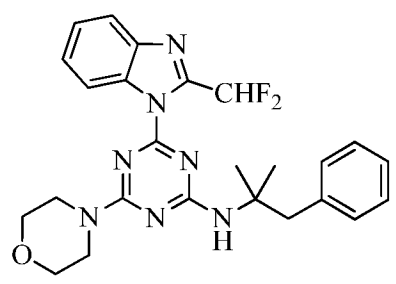
A11



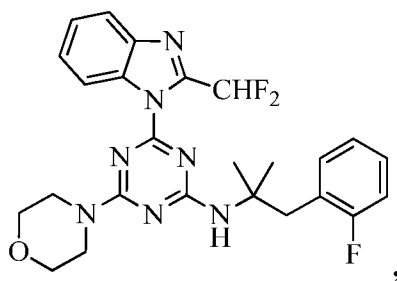
A12



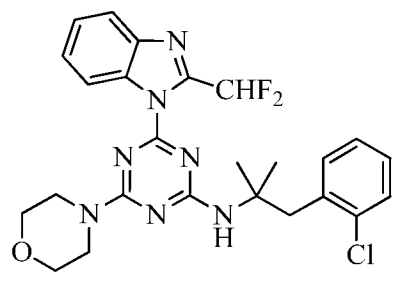
A13



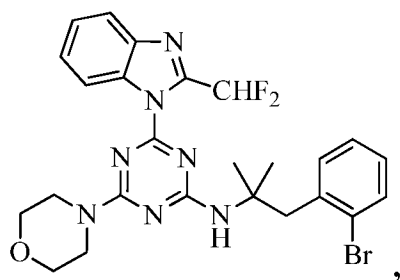
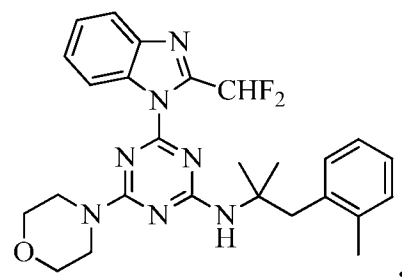
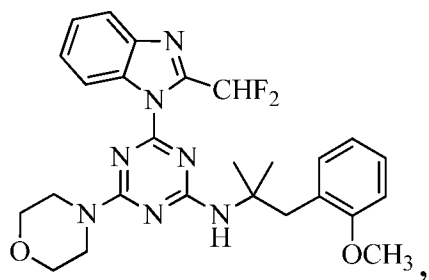
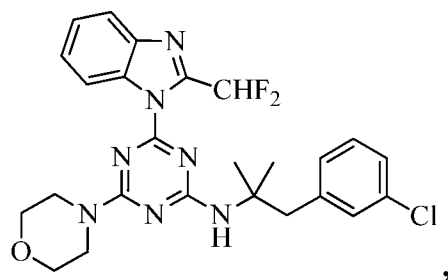
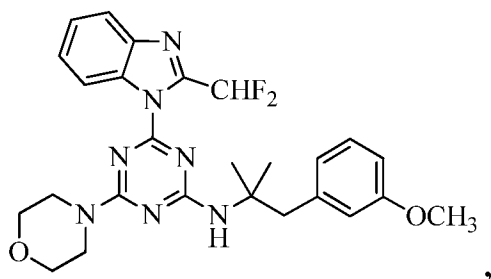
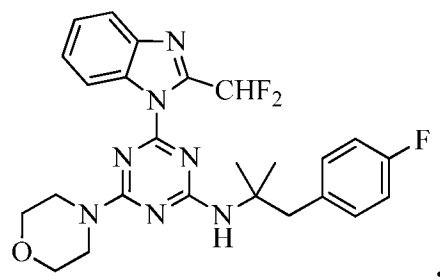
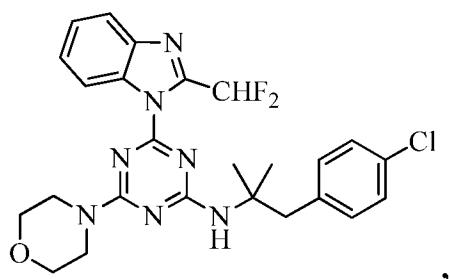
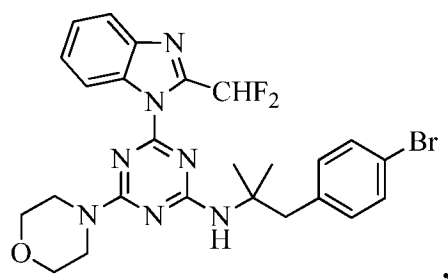
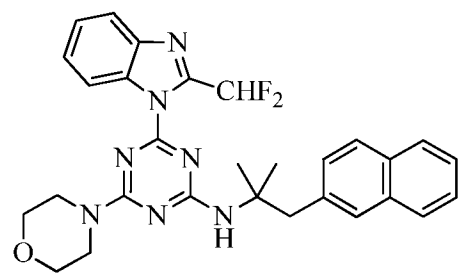
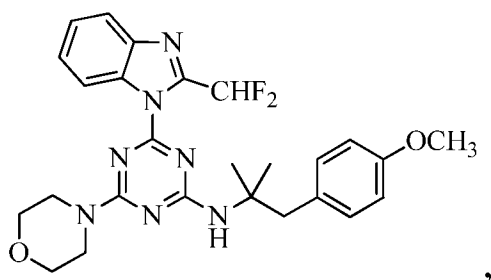
A14

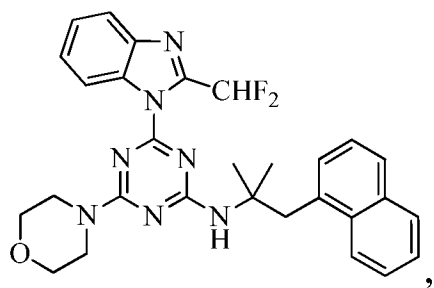
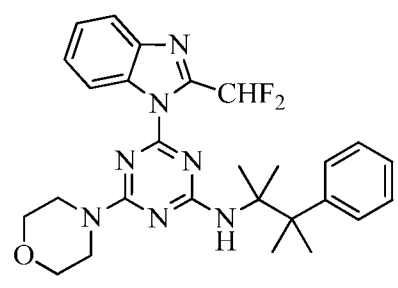
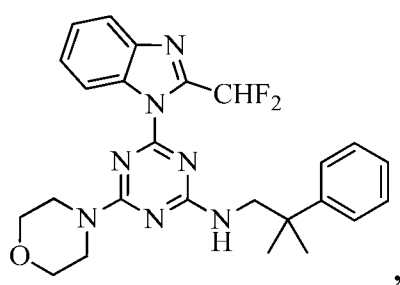
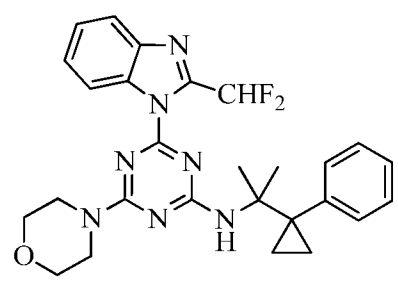
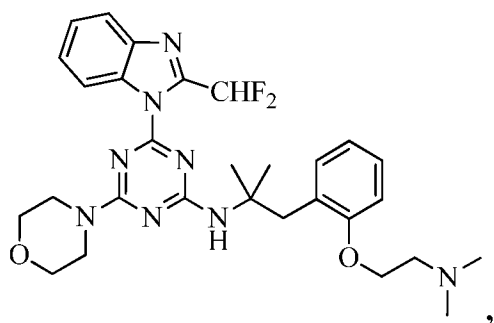
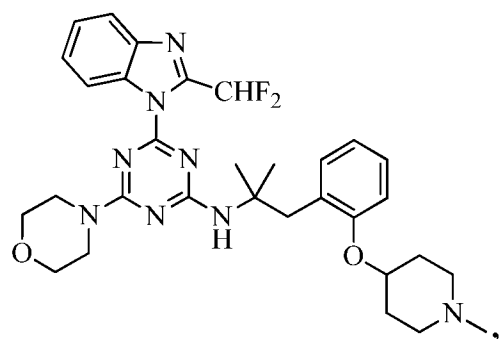
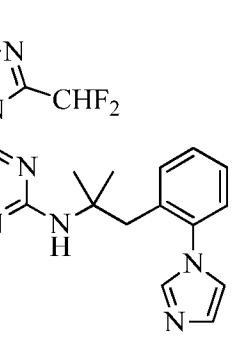
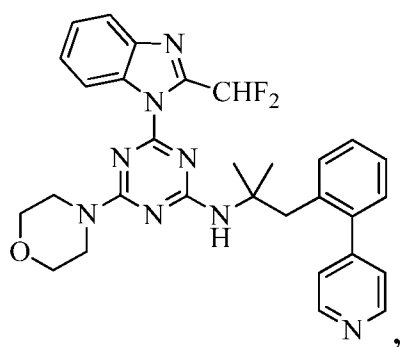


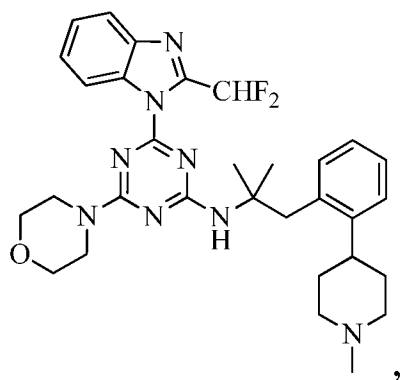
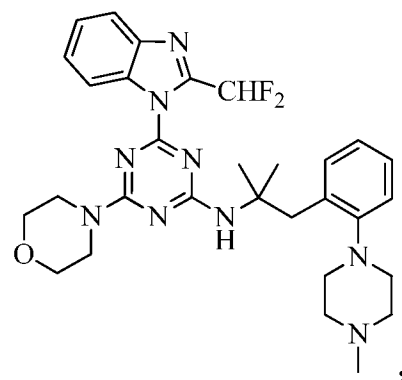
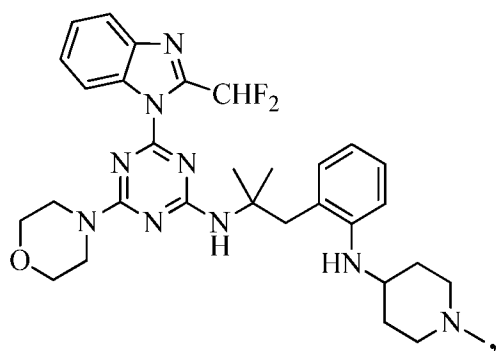
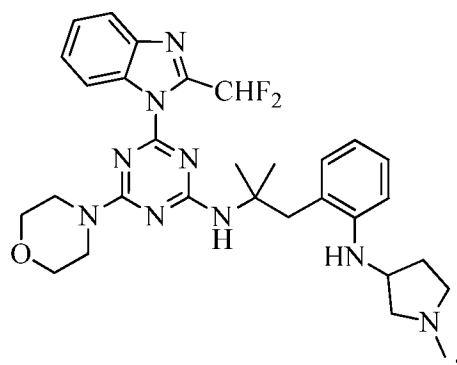
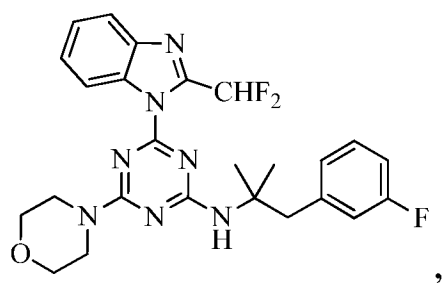
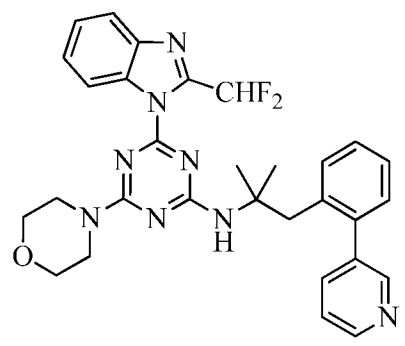
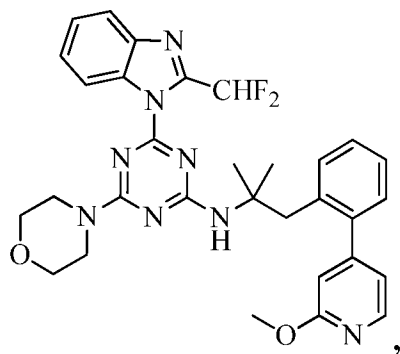
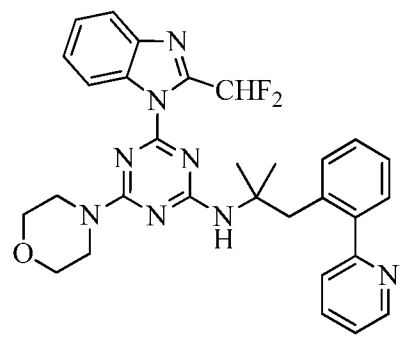
A15

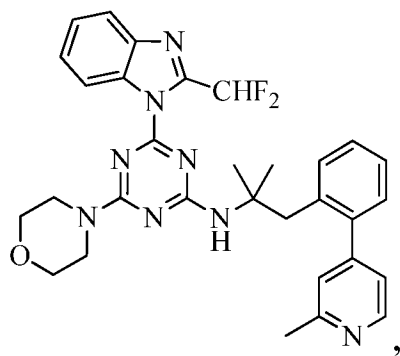
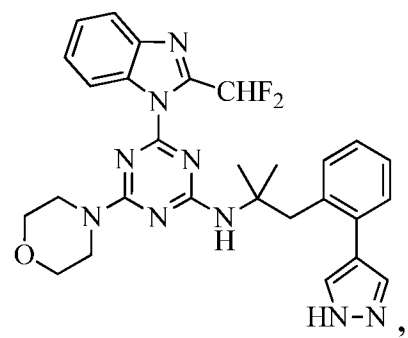
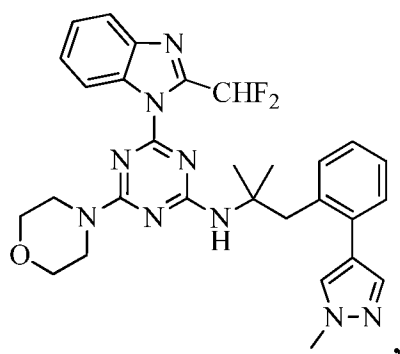
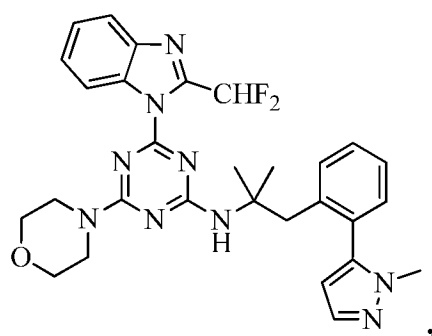
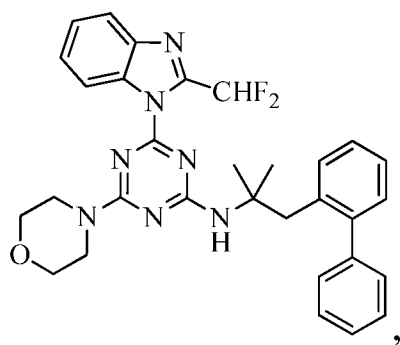
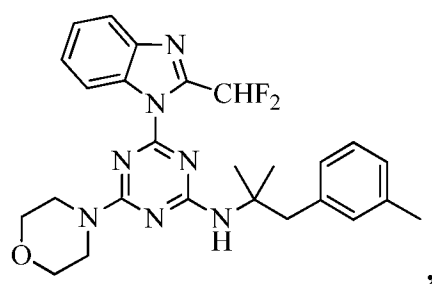
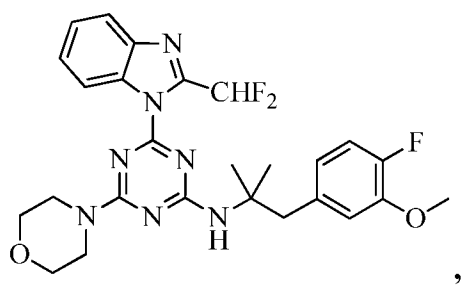
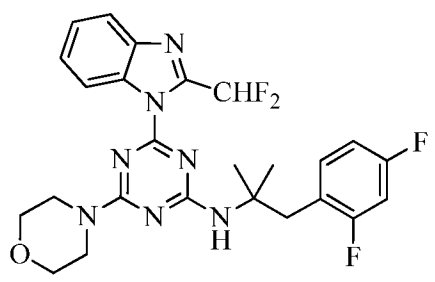


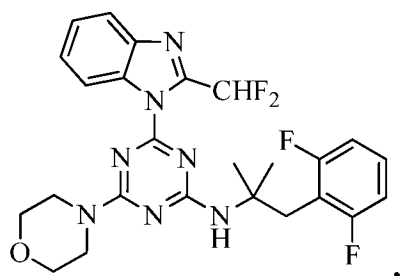
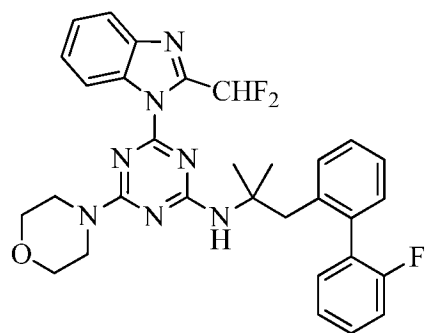
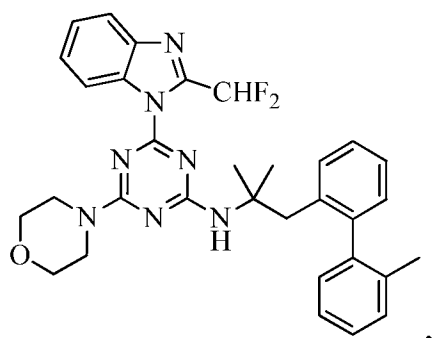
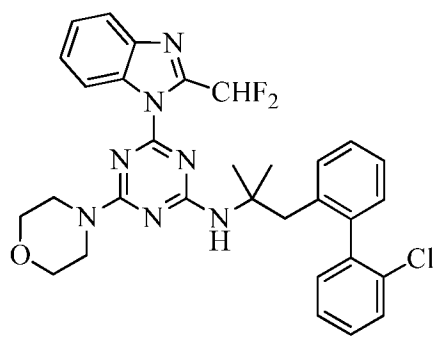
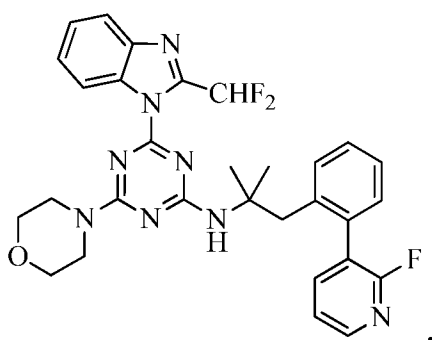
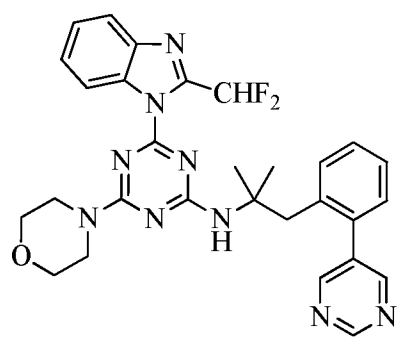
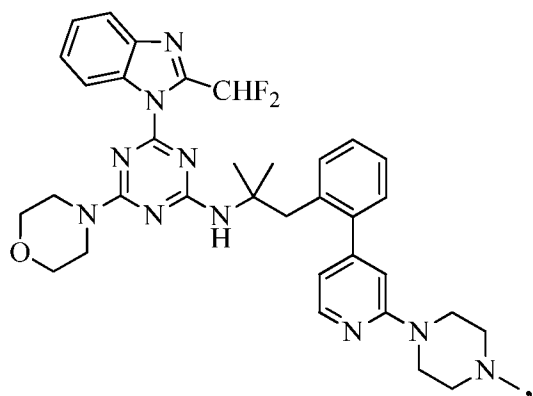
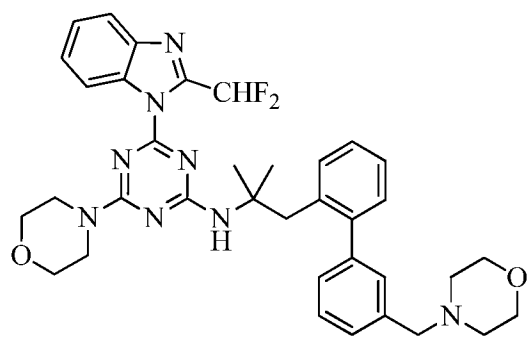
A16

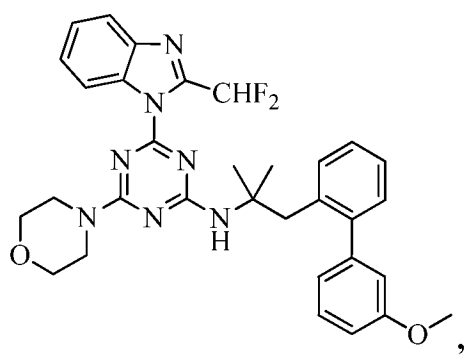
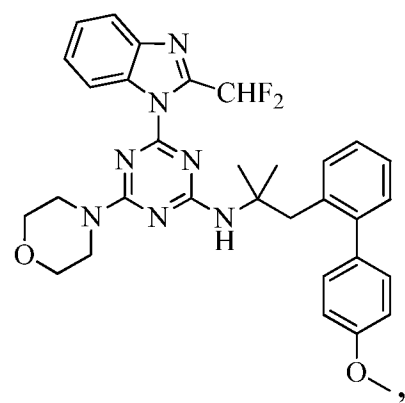
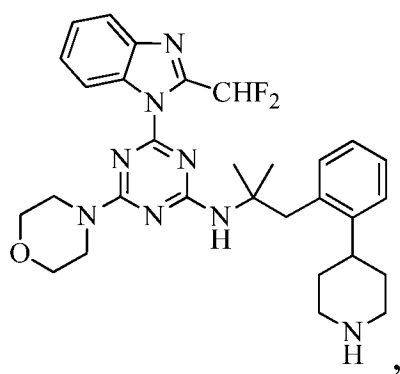
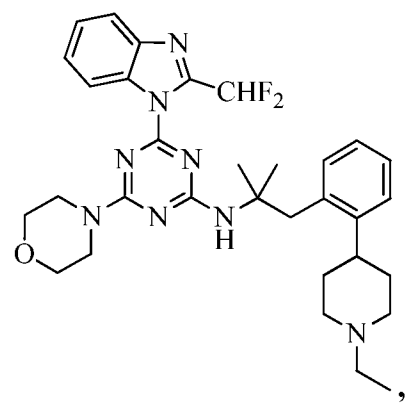
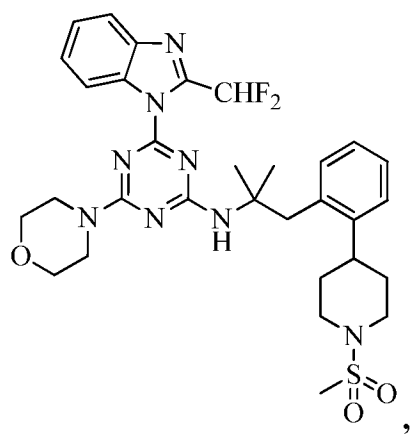
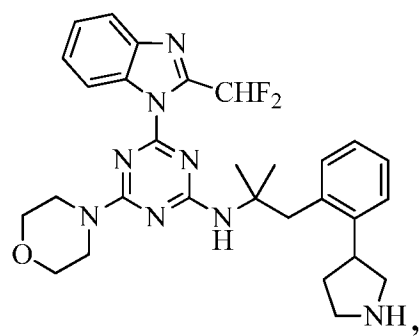
**A17****A18****A19****A20****A21****A22****A23****A24**

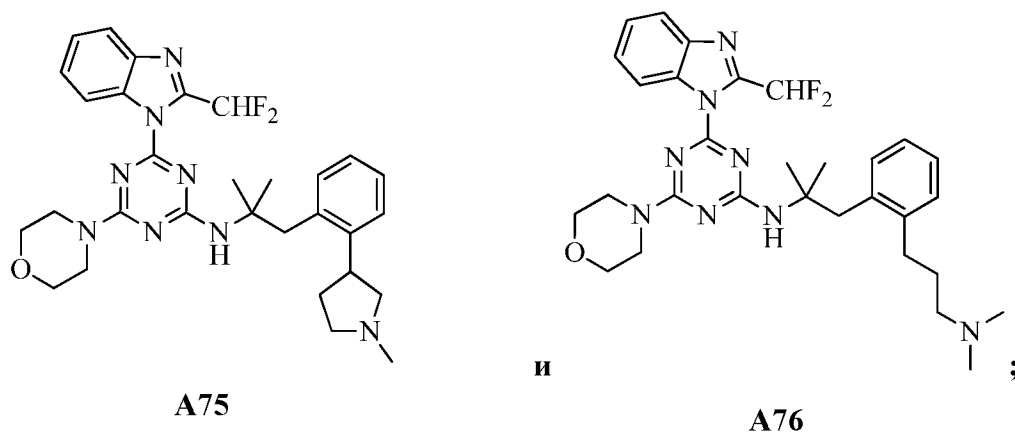
A25**A26****A27****A28****A29****A30****A31****A32****A33****A34**

**A35****A36****A37****A38****A39****A40****A41****A42**

**A43****A44****A45****A46****A47****A49****A50****A51**

**A52****A59****A60****A61****A62****A63****A64****A65**

**A66****A67****A68****A70****A73****A74**

[illegible]

ингибитор PI3K представляет собой Соединение XII, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор PI3K представляет собой Соединение XIII, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор PI3K представляет собой Соединение XIV, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор PI3K представляет собой Соединение XV, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор PI3K представляет собой Соединение XVI, его изотопные варианты, фармацевтически приемлемые соли, сольваты, гидраты или пролекарства.

ВТОРЫЕ АГЕНТЫ

[0305] В некоторых вариантах выполнения изобретения, представленных в данном документе, описываются фармацевтические композиции или способы применения фармацевтических композиций, содержащих описанный в данном документе ингибитор PI3K в комбинации с ингибитором БТК.

[0306] Любой подходящий ингибитор БТК можно использовать в комбинации с ингибитором PI3K, описанным в данном документе. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК представляет собой ибрутиниб, BGB-3111, CC-292, ACP 196, CNX-774, CGI1746, LFM-A13, CNX-774, ONO-4059, RN486 CPI-0610, DUAL946, GSK525762, I-BET151, JQ1, OTX015, PFI-1, RVX-208, RVX2135, TEN-010 или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК представляет собой ибрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль, или BGB-3111, или его фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте выполнения изобретения ингибитор БТК представляет собой ибрутиниб или его фармацевтически приемлемую соль. В еще другом варианте выполнения изобретения ингибитор БТК представляет собой BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль.

СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

[0307] В конкретных вариантах выполнения изобретения в данном документе представлены способы лечения или предотвращения заболевания, включающие введение эффективного количества соединения Формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и эффективного

[illegible]

фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XIV или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XV или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XVI или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0308] В одном варианте выполнения изобретения в данном документе представлены способы лечения или предотвращения рака, включающие введение соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и эффективного количества ингибитора БТК субъекту, нуждающегося в этом. В одном варианте выполнения изобретения ингибитор БТК представляет собой ибрутиниб или BGB-3111, или их фармацевтически приемлемые соли. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение II. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение III. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение IV. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение V. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой соединение VI. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение VII. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение VIII. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение IX. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение X. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XI. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XII. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XIII. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XIV. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой

Соединение XV. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XVI.

[0309] В конкретных вариантах выполнения изобретения пролиферативное заболевание представляет собой рак. В конкретных вариантах выполнения изобретения пролиферативное заболевание представляет собой гематологический рак или злокачественное новообразование.

[0310] В конкретных вариантах выполнения изобретения пролиферативное заболевание представляет собой рак груди, кожи, предстательной железы, шейки матки, матки, яичника, яичек, мочевого пузыря, легких, печени, гортани, ротовой полости, толстой кишки и желудочно-кишечного тракта (напр., пищевода, желудка, поджелудочной железы), мозга, щитовидной железы, крови и лимфатической системы.

[0311] В конкретных вариантах выполнения изобретения рак, поддающийся лечению с помощью способов, представленных в данном документе, включает, но без ограничения, (1) лейкозы, включая, но без ограничения, острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, такой как миелобластный, промиелоцитарный, миеломоноцитарный, моноцитарный, эритролейкозный лейкозы, и миелодиспластический синдром или их симптомы (напр., анемию, тромбоцитопению, нейтропению, бицитопению или панцитопению), рефрактерную анемию (RA), RA с кольцевидными сидеробластами (RARS), RA с трансформацией избыточных бластов (RAEB), RAEB в трансформации (RAEB-T), прерлейкоз и хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), (2) хронические лейкозы, включая, но без ограничения, хронический риниелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз и волосатоклеточный лейкоз; (3) истинную полицитемию; (4) лимфомы, включая, но без ограничения, болезнь Ходжкина и неходжкинскую болезнь; (5) множественные миеломы, включая, но без ограничения, вялотекущую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, лейкоз плазматических клеток, солитарную плазмоцитому и экстрамедуллярную плазмоцитому; (6) макроглобулинергия Вальденстрема; (7) моноклональную гаммопатию неустановленного значения; (8) доброкачественную моноклональную гаммопатию; (9) болезнь тяжелых цепей; (10) саркомы костей и соединительной ткани, включая, но без ограничения, саркому костей, остеосаркому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную гигантоклеточную опухоль, фибросаркому костей, хордому, периостальную саркому, саркомы мягких тканей, ангиосаркому (гемангиосаркому), фибросаркому, саркому Капоши, лейомиосаркому, липосаркому, лимфангиосаркому, метастатический рак, неврилеммому, рабдомиосаркому и синовиальную саркому; (11) опухоли головного мозга, включая, но без ограничения, глиому, астроцитому, глиому

ствола головного мозга, эпендимому, олигодендроглиому, неглиальную опухоль, акустическую неврину, краниофарингиому, медуллобластому, менингиому, пинеоцитому, пинеобластому и первичную лимфому головного мозга; (12) рак молочной железы, включая, но без ограничения, аденокарциному, дольчатую (мелкоклеточную) карциному, внутрим протоковую карциному, медулярный рак молочной железы, слизистый рак молочной железы, канальцевый рак молочной железы, папиллярный рак молочной железы, первичный рак, болезнь Педжета и воспалительный рак молочной железы; (13) рак надпочечников, включая, но без ограничения, феохромоцитому и адренокортикальную карциному; (14) рак щитовидной железы, включая, но без ограничения, папиллярный или фолликулярный рак щитовидной железы, медулярный рак щитовидной железы и анапластический рак щитовидной железы; (15) рак поджелудочной железы, включая, но без ограничения, инсулиному, гастриному, глюкагоному, випому, опухоль, секретирующую соматостатин, и карциноидную опухоль или опухоль островковых клеток; (16) рак гипофиза, включая, но без ограничения, болезнь Кушинга, пролактин-секретирующую опухоль, акромегалию и несахарный диабет; (17) рак глаза, включая, но без ограничения, меланому глаза, такую как меланому радужной оболочки, хориоидальную меланому и меланому ресничного тела, и ретинобластому; (18) рак влагалища, включая, но без ограничения, плоскоклеточную карциному, аденокарциному и меланому; (19) рак вульвы, включая, но без ограничения, плоскоклеточную карциному, меланому, аденокарциному, базальноклеточную карциному, саркому и болезнь Педжета; (20) рак шейки матки, включая, но без ограничения, плоскоклеточную карциному и аденокарциному; (21) рак матки, включая, но без ограничения, карциному эндометрия и саркому матки; (22) рак яичников, включая, но без ограничения, эпителиальную карциному яичников, пограничную опухоль, опухоль зародышевых клеток и стромальную опухоль; (23) рак пищевода, включая, но без ограничения, плоскоклеточный рак, аденокарциному, аденоидно-кистозную карциному, мукоэпидермоидную карциному, аденосквамозную карциному, саркому, меланому, плазмоцитому, веррукозную карциному и овсяноклеточную (мелкоклеточную) карциному; (24) рак желудка, включая, но без ограничения, аденокарциному, грибовую (полипоидную), язвенную, поверхностную, распространяющуюся, диффузно распространяющуюся, злокачественную лимфому, липосаркому, фибросаркому и карциносаркому; (25) рак толстой кишки; (26) рак прямой кишки; (27) рак печени, включая, но без ограничения, гепатоцеллюлярную карциному и гепатобластому; (28) рак желчного пузыря, включая, но без ограничения, аденокарциному; (29) холангиокарциномы, включая, но без ограничения, папиллярные, узловые и диффузные; (30) рак легкого, включая, но без ограничения, немелкоклеточную карциному

легкого, плоскоклеточную карциному (эпидермоидную карциному), аденокарциному, крупноклеточную карциному и мелкоклеточный рак легкого; (31) рак яичка, включая, но без ограничения, зародышевую опухоль, семиному, анапластическую, классическую (типичную), сперматоцитарную, несерниному, эмбриональную карциному, тератомную карциному и хориокарциному (опухоль желточного мешка); (32) рак предстательной железы, включая, но без ограничения, аденокарциному, лейомиосаркому и рабдомиосаркому; (33) рак полового члена; (34) рак ротовой полости, включая, но без ограничения, плоскоклеточную карциному; (35) базальный рак; (36) рак слюнной железы, включая, но без ограничения, аденокарциному, мукоэпидермоидную карциному и аденоидно-кистозную карциному; (37) рак глотки, включая, но без ограничения, плоскоклеточный рак и бородавчатый рак; (38) рак кожи, включая, но без ограничения, базально-клеточную карциному, плоскоклеточную карциному и меланому, поверхностную распространяющуюся меланому, узловую меланому, злокачественную меланому лентиго и акральную лентигинозную меланому; (39) рак почки, включая, но без ограничения, почечно-клеточный рак, аденокарциному, гипернефрому, фибросаркому и переходноклеточный рак (почечной лоханки и/или мочеточника); (40) опухоль Вильмса; (41) рак мочевого пузыря, включая, но без ограничения, переходноклеточную карциному, плоскоклеточный рак, аденокарциному и карциносаркому; и другие виды рака, включая, но без ограничения, миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангиоэндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному и папиллярную аденокарциному (См. Fishman *et al.*, 1985, *Medicine*, 2d Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia and Murphy *et al.*, 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., United States of America).

[0312] В конкретных вариантах выполнения изобретения в данном документе представлены способы лечения гематологического злокачественного новообразования с помощью комбинации эффективного количества соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и эффективного количества ингибитора БТК (напр., BGB-3111) у пациента. В некоторых вариантах выполнения изобретения гематологическое злокачественное новообразование представляет собой лейкоз, лимфому, миелому, неходжкинскую лимфому, лимфому Ходжкина, Т-клеточную злокачественную опухоль или В-клеточную злокачественную опухоль. В некоторых вариантах выполнения изобретения гематологическое злокачественное новообразование представляет собой хронический

[illegible]

гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XI или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XIII или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XIV или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XV или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение XVI или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0313] В конкретных вариантах выполнения изобретения гематологическое злокачественное новообразование представляет собой злокачественное новообразование Т-клеток. В конкретных вариантах выполнения изобретения Т-клеточные злокачественные новообразования включают периферическую Т-клеточную лимфому, не указанную иначе (PTCL-NOS), анапластическую крупноклеточную лимфому, ангиоиммунобластную лимфому, кожную Т-клеточную лимфому, Т-клеточный лейкоз/ лейкоз взрослых (ATLL), бластные NK-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому энтеропатического типа, гемоселезеночную гамма-дельта-Т-клеточную лимфому, лимфобластную лимфому, нозальные NK/Т-клеточные лимфомы или Т-клеточные лимфомы, связанные с лечением.

[0314] В конкретных вариантах выполнения изобретения гематологическое злокачественное новообразование представляет собой В-клеточную злокачественную опухоль. В конкретных вариантах выполнения изобретения В-клеточные злокачественные новообразования включают острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический лимфоцитарный лейкоз высокого риска (CLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) высокого риска, фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из мантийных клеток (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную лимфому экстранодальной

маргинальной зоны, В-клеточная лимфома нодальной маргинальной зоны, лимфому Беркитта, не-Беркиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени, первичную средостенную В-клеточную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточная лимфому, предшественник В-лимфобластной лимфомы, лимфоцитарный В-клеточный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, миелому плазматических клеток, плазмочитому, средостенную (тимическую) крупно В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупно В-клеточную лимфому, первичную выпотную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз. В конкретных вариантах выполнения изобретения В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL). В конкретных вариантах выполнения изобретения гематологическое злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL). В конкретных вариантах выполнения изобретения DLBCL представляет собой активированную В-клеточную DLBCL (ABC-DLBCL), подобную В-клеточной DLBCL зародышевого центра (GBC-DLBCL), DLBCL с двойным попаданием (DH-DLBCL) или DLBCL с тройным попаданием (TH-DLBCL). В конкретных вариантах выполнения изобретения гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рефрактерную рецидивирующую диффузную крупно В-клеточную лимфому (r/r DLBCL).

[0315] В некоторых вариантах выполнения изобретения гематологическое злокачественное новообразование представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому (NHL). В некоторых вариантах выполнения изобретения гематологическое злокачественное новообразование представляет собой В-клеточную вялотекущую неходжкинскую лимфому (NHL). В конкретных вариантах выполнения изобретения В-клеточное злокачественное новообразование выбирается из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), малой лимфоцитарной лимфомы (SLL), фолликулярной лимфомы (FL), В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (MZL), диффузной крупно В-клеточной лимфомы (DLBCL) и неходжкинской лимфомы высокой степени. В конкретных вариантах выполнения изобретения В-клеточная злокачественное новообразование выбирается из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), фолликулярной лимфомы (FL), В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (MZL) или диффузной крупно В-клеточной лимфомы (DLBCL).

[0316] В конкретных вариантах выполнения изобретения гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование. В конкретных вариантах выполнения изобретения рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное Т-клеточное

злокачественное новообразование. В конкретных вариантах выполнения изобретения рецидивирующее или рефрактерное гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующее или рефрактерное В-клеточное злокачественное новообразование. В некоторых вариантах выполнения изобретения рак представляет собой рецидивирующую В-клеточную неходжкинскую лимфому (NHL) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL). В некоторых вариантах выполнения изобретения гематологическое злокачественное новообразование представляет собой рецидивирующую В-клеточную неходжкинскую лимфому (NHL) или хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL).

[0317] В конкретных варианты выполнения, представленных в данном документе, изобретение относится к способу лечения или предотвращения пролиферативного заболевания или нарушения, включающему введение ингибитора PI3K в комбинации с ингибитором БТК. В некоторых вариантах выполнения изобретения в данном документе представлен способ предотвращения рецидива пролиферативного заболевания или нарушения, при этом способ включает введение ингибитора PI3K в комбинации с ингибитором БТК. В некоторых вариантах выполнения изобретения в данном документе предоставлен способ достижения и сохранения частичной ремиссии рака, при этом способ включает введение ингибитора PI3K в комбинации с ингибитором БТК. В некоторых вариантах выполнения изобретения в данном документе представлен способ достижения и сохранения полной ремиссии рака, при этом способ включает введение ингибитора PI3K в комбинации с ингибитором БТК. В некоторых вариантах выполнения изобретения комбинированная терапия ингибитора PI3K, описанная в данном документе (напр., соединения Формулы (I)) и ингибитора БТК (напр., BGB-3111), обеспечивает синергетический эффект. В некоторых вариантах выполнения изобретения комбинированная терапия ингибитора PI3K, описанная в данном документе (напр., соединения Формулы (I)) и ингибитора БТК (напр., BGB-3111), обеспечивает синергетическое противоопухолевое или противораковое действие. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет использовать более низкие дозировки ингибитора PI3K и/или ингибитора БТК (напр., BGB-3111). В некоторых вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет реже вводить субъекту ингибитор PI3K и/или ингибитор БТК (напр., BGB-3111). В некоторых вариантах выполнения изобретения комбинированная терапия, описанная в данном документе, снижает токсичность, связанную с введением ингибитора PI3K и/или ингибитора БТК (напр., BGB-3111) субъекту, без снижения эффективности предотвращения, ведения,

лечения или улучшения состояния рака, такого как хронический лимфоцитарный лейкоз. В некоторых вариантах выполнения изобретения синергетический эффект, наблюдаемый при комбинированной терапии, описанной в данном документе, приводит к повышению эффективности терапий при предотвращении, ведении, лечении или улучшении состояния рака, такого как хронический лимфоцитарный лейкоз.

[0318] В некоторых вариантах выполнения изобретения комбинированная терапия, описанная в данном документе, позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с использованием ингибитора PI3K и/или ингибитора БТК (напр., BGB-3111).

[0319] В некоторых вариантах выполнения изобретения комбинированная терапия, описанная в данном документе, позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с использованием ингибитора PI3K и/или ингибитора БТК. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снижает или сводит к минимуму риск смерти из-за инфекций. В некоторых вариантах выполнения изобретения комбинированная терапия, описанная в данном документе, позволяет избежать, уменьшить или минимизировать инфекции, нейтропению, диарею/колит, повышение уровня трансаминаз печени (аланинаминотрансфераза/аспартатаминотрансфераза > 5-кратного верхнего предела нормы), пневмонита, сыпи, печеночной недостаточности, почечной недостаточности, пирексию или повышение уровня триглицеридов, или их комбинацию у пациентов, получающих комбинированную терапию. В конкретных вариантах выполнения изобретения комбинированная терапия, описанная в данном документе, позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту инфекции, связанной с применением ингибитора PI3K и/или ингибитора БТК0. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, уменьшить или минимизировать частоту нейтропении. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту диареи/колита. В конкретных вариантах выполнения изобретения комбинированная терапия, описанная в данном документе, позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту повышения уровня печеночных трансаминаз. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать заболеваемость пневмонитом. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту появления сыпи. В конкретных вариантах

выполнения изобретения комбинированная терапия, описанная в данном документе, позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту нарушения функции печени или почек. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту возникновения пирексии. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту повышения уровня триглицеридов. В конкретных вариантах выполнения изобретения комбинированная терапия, описанная в данном документе, позволяет избежать, снизить или минимизировать энтероколит (проявляющийся как диарея), кожную токсичность, токсичность для печени (проявляющуюся повышением трансаминаз), легочную токсичность (проявляющуюся как неинфекционный пневмонит), инфекции или их комбинацию.

[0320] В некоторых вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия обеспечивает высокую частоту объективного ответа (ORR), определяемую по оценке опухоли с помощью радиологических тестов и/или физического обследования. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия обеспечивает стойкий ответ (DR) и/или повышенную частоту стойкого ответа (DRR; непрерывный ответ [полный или частичный объективный ответ], начинающийся в течение 12 месяцев лечения и продолжающийся ≥ 6 месяцев) у субъекта или пациента. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия обеспечивает полную ремиссию. В некоторых вариантах выполнения изобретения комбинированная терапия, описанная в данном документе, обеспечивает лучший ответ по сравнению с монотерапевтическим лечением соединением формулы (I) и/или ингибитором БТК0. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия обеспечивает полную ремиссию, начинающуюся в течение 12 месяцев после лечения и продолжающуюся ≥ 6 месяцев. В некоторых вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия обеспечивает полный ответ (CR) и/или отсутствие признаков заболевания (NED), начиная с 12 месяцев лечения и продолжаясь ≥ 6 месяцев.

[0321] В некоторых вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать инфекции, нейтропению, диарею, пневмонию, анемию, тромбоцитопению, тошноту, рвоту, отек конечностей или их комбинацию у пациентов, получающих комбинированную терапию. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту

инфицирования. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту нейтропении. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту диареи/колита. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать заболеваемость пневмонией или пневмонитом. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту анемии. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту тромбоцитопении. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту тошноты. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать частоту рвоты. В конкретных вариантах выполнения изобретения описанная в данном документе комбинированная терапия позволяет избежать, снизить или минимизировать вероятность отека конечностей.

[0322] Устойчивый, рецидивирующий или рефрактерный относится к случаям, когда рак имеет пониженную чувствительность к лечению, например, до точки, когда рак не реагирует на лечение. Рак может быть устойчивым в начале лечения или может стать устойчивым во время лечения. Термин «рефрактерный» может относиться к раку, лечение которого (напр., химиотерапевтическими препаратами, биологическими агентами и/или лучевой терапией) оказалось неэффективным. Рефрактерная раковая опухоль может уменьшиться в размерах, но не до такой степени, при которой лечение будет признано эффективным. Однако обычно опухоль остается того же размера, что и до лечения (стабильное заболевание), или растет (прогрессирующее заболевание).

[0323] В зависимости от нарушения, заболевания или состояния, подлежащего лечению, и состояния субъекта соединения или фармацевтические композиции, представленные в данном документе, можно вводить пероральным, парентеральным (напр., внутримышечной, внутривенной, ICV, внутрицистемальной инъекцией или инфузией, подкожной инъекцией или с помощью импланта), ингаляционным, назальным, вагинальным, ректальным, сублингвальным или топическим (напр., трансдермальным или местным) путями введения и могут быть составлены, отдельно или вместе, в подходящей дозированной единице с фармацевтически приемлемыми

эксципиентами, носителями, адъювантами и несущими средами, подходящими для каждого пути введения, как описано в данном документе в другом месте.

ДОЗИРОВКИ И РЕЖИМЫ ДОЗИРОВАНИЯ

[0324] В конкретных вариантах выполнения изобретения способы, представленные в данном документе, включают введение соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитора БТК (напр., BGB-3111 или занубрутиниба) пациенту одновременно или последовательно одним и тем же или разными путями введения.

[0325] Пригодность конкретного пути введения, используемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (напр., можно ли его вводить перорально без разложения до попадания в кровоток) и заболевания, которое лечат.

[0326] В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор БТК вводят одновременно, по существу в одно и то же время, или последовательно. Если введение происходит последовательно, ингибитор БТК можно вводить до или после введения соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят перед введением соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят одновременно с введением соединения Формулы (I), его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят после введения соединения Формулы (I), его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

[0327] Соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор БТК необязательно вводят с помощью одной и той же несущей среды. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК и соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в различных несущих средах. Ингибитор БТК можно вводить один или несколько раз, и количество введений каждого компонента комбинации может быть одинаковым или различным. Кроме того, соединение Формулы (I) или его изотопный вариант, или его фармацевтически

приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор БТК необязательно вводят в одно и то же место.

[0328] В некоторых случаях описанные в данном документе способы дополнительно включают введение ингибитора РІЗК в комбинации с ингибитором БТК субъекту или пациенту, нуждающемуся в этом, в нескольких циклах, повторяемых по регулярному графику с периодами отдыха между каждым циклом. Например, в некоторых случаях лечение проводится в течение одной недели с последующими тремя неделями отдыха, что представляет собой один цикл лечения.

[0329] В некоторых случаях цикл включает введение ингибитора РІЗК одновременно с введением ингибитора БТК. В некоторых случаях ингибитор РІЗК и ингибитор БТК вводят в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дней, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней или около 28 дней.

[0330] В некоторых случаях цикл включает сначала введение ингибитора РІЗК, а затем введение ингибитора БТК. В некоторых случаях ингибитор РІЗК вводят в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней с последующим введением ингибитора БТК в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней.

[0331] В некоторых случаях цикл включает сначала введение ингибитора РІЗК с последующим одновременным введением ингибитора БТК. В некоторых случаях ингибитор РІЗК сначала вводят в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней с последующим одновременным введением ингибитора БТК в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней. В некоторых случаях ингибитор РІЗК сначала вводят в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней или около 7 дней с последующим одновременным введением ингибитора БТК в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около

11 дней, около 12 дней, около 13 дней, или около 14 дней. В некоторых случаях ингибитор РІЗК сначала вводят в течение около 7 дней с последующим одновременным введением ингибитора БТК в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней. В некоторых случаях ингибитор РІЗК сначала вводят в течение около 7 дней с последующим одновременным введением ингибитора БТК в течение около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней или около 14 дней.

[0332] В некоторых случаях цикл включает введение только ингибитора РІЗК. В некоторых случаях ингибитор РІЗК вводят в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дней, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней или около 28 дней.

[0333] В некоторых случаях цикл включает введение только ингибитора БТК. В некоторых случаях ингибитор БТК вводят в течение около 1 дня, около 2 дней, около 3 дней, около 4 дней, около 5 дней, около 6 дней, около 7 дней, около 8 дней, около 9 дней, около 10 дней, около 11 дней, около 12 дней, около 13 дней, около 14 дней, около 15 дней, около 16 дней, около 17 дней, около 18 дней, около 19 дней, около 20 дней, около 21 дня, около 22 дней, около 23 дней, около 24 дней, около 25 дней, около 26 дней, около 27 дней или около 28 дней.

[0334] В некоторых случаях способ многоциклового химиотерапии включает введение второго цикла в течение около 60 дней или около 3 месяцев. В некоторых случаях способ многоциклового химиотерапии включает проведение второго цикла в течение 50 дней. В другом случае второй цикл проводят в течение 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня(дней) первого цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы проводят в пределах 50 дней от предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы проводят в пределах 10 дней от предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы осуществляют в пределах 9 дней от предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы проводят в пределах 8 дней от предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы проводят в пределах 7 дней от предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы проводят в

пределах 6 дней от предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы проводят в пределах 5 дней от предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы проводят в пределах 4 дней от предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы проводят в пределах 3 дней от предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы проводят в пределах 2 дней от предыдущего цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения любые дополнительные циклы проводят в пределах 1 дня от предыдущего цикла. В другом варианте выполнения изобретения дополнительный цикл вводят в течение 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 дня после предыдущего цикла.

[0335] Продолжительность цикла лечения зависит от проводимого лечения. В некоторых вариантах выполнения изобретения продолжительность цикла лечения составляет от двух до шести недель. В некоторых вариантах выполнения изобретения продолжительность цикла лечения составляет от четырех до шести недель. В некоторых вариантах выполнения изобретения продолжительность цикла лечения составляет 28 дней. В некоторых вариантах выполнения изобретения продолжительность цикла лечения составляет 56 дней. В некоторых вариантах выполнения изобретения цикл лечения длится одну, две, три или четыре недели. В некоторых вариантах выполнения изобретения цикл лечения длится четыре недели. Количество лечебных доз, запланированных в рамках каждого цикла, также варьируется в зависимости от вводимых лекарств.

[0336] В некоторых случаях соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение 28-дневного цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере одного 28-дневного цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или их изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере двух 28-дневных циклов.

[0337] В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение периода вплоть до около 7 дней. В некоторых вариантах выполнения изобретения дни, в течение которых соединение Формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или их изотопный вариант; или

его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство являются прерывистыми. В некоторых вариантах выполнения изобретения вводят субъекту соединение Формулы (I) или энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или их изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство в течение около 7 дней подряд в 28-дневном цикле.

[0338] В некоторых вариантах выполнения изобретения способ включает периодический режим дозирования (IS), включающую введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 7 дней подряд, а затем 21 день без лечения в 28-дневном цикле. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере одного 28-дневного цикла. В некоторых вариантах выполнения изобретения IS позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с использованием ингибитора РІЗК, такие как энтероколит (проявляющийся диареей), кожная токсичность, токсичность для печени (проявляющаяся повышением уровня трансаминаз), легочная токсичность (проявляющаяся как неинфекционный пневмонит) и инфекции. В некоторых вариантах выполнения изобретения IS предотвращает или уменьшает энтероколит, сыпь, трансаминит или их комбинации.

[0339] В некоторых вариантах выполнения изобретения способ включает режим непрерывного ежедневного дозирования (CS), включающий введение субъекту соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в день в течение 28 дней подряд в 28-дневном цикле. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту в течение по меньшей мере двух 28-дневных циклов CS. В конкретных случаях способ включает непрерывный ежедневный график дозирования (CS) по меньшей мере для двух 28-дневных циклов CS, за которым следует периодический режим дозирования (IS), включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства

один раз в день в течение 7 дней подряд, а затем 21 день без лечения в 28-дневном цикле после по меньшей мере двух 28-дневных циклов CS. В некоторых вариантах выполнения изобретения схема дозирования позволяет избежать или уменьшить неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с использованием ингибитора РІЗК, такие как энтероколит (проявляющийся диареей), кожная токсичность, токсичность для печени (проявляющаяся повышением уровня трансаминаз), легочная токсичность (проявляющаяся как неинфекционный пневмонит), так и инфекции. В некоторых вариантах выполнения изобретения схема дозирования позволяет избежать или уменьшить энтероколит, сыпь, трансаминалит или их комбинации.

[0340] В конкретных случаях схема лечения включает введение соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства для двух циклов непрерывного ежедневного введения (CS) с последующим ежедневным введением только в течение первых семи дней каждого последующего (IS) цикла, циклы CS и IS составляют 28 дней. циклы, в которых цикл IS повторяется до тех пор, пока не перестанет наблюдаться регресс заболевания. В некоторых или дополнительных вариантах выполнения изобретения, если у субъекта наблюдается прогрессирование заболевания, субъект возобновляет 28-дневные циклы непрерывного ежедневного введения (CS) до тех пор, пока не будет наблюдаться регресс или стабилизация заболевания.

[0341] В некоторых случаях схема лечения включает введение соединения Формулы (I) или энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или их изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство для двух 28-дневных циклов непрерывного ежедневного введения (CS) с последующим ежедневным введением только в течение первых семи дней каждого последующего (IS) 28-дневного цикла; когда регресс или стабилизация заболевания больше не наблюдается у субъекта в цикле прерывистого режима дозирования (IS), субъект возобновляет 28-дневные циклы непрерывного ежедневного введения (CS) до тех пор, пока не будет наблюдаться регресс или стабилизация заболевания.

[0342]

[0343] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет собой Соединение II или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) представляет

[illegible]

[0344] Пригодность конкретного пути введения, используемого для конкретного активного агента, будет зависеть от самого активного агента (напр., можно ли его вводить перорально без разложения до попадания в кровоток) и заболевания, которое лечат. Рекомендуемые пути введения вторых активных агентов известны рядовым специалистам в данной области. См., напр., Physicians' Desk Reference, 1755-1760 (56th ed., 2002).

[0345] В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор БТК вводят одновременно, по существу в одно и то же время или последовательно. Если введение происходит последовательно, ингибитор БТК можно вводить до или после введения соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят перед введением соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят одновременно с введением соединения Формулы (I), его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят после введения соединения Формулы (I), его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор БТК необязательно вводят с помощью одной и той же несущей среды. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК и соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в различных несущих средах. Ингибитор БТК можно вводить один или несколько раз, и количество введений каждого компонента комбинации может быть одинаковым или различным. Кроме того, соединение Формулы (I) или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор БТК необязательно вводят в одно и то же место.

[0346] В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор БТК вводят пациенту циклически. Циклическая терапия включает введение активного агента или комбинации активных агентов в течение периода времени с последующим отдыхом в течение определенного периода времени и повторением этого последовательного введения. Циклическая терапия может снизить

развитие резистентности к одному или нескольким видам лечения, избежать или уменьшить побочные эффекты одного из методов лечения и/или повысить эффективность лечения.

[0347] В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) вводят ежедневно, через день, через день 3 раза в неделю, каждые 2 недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели, каждые 5 недель, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, еженедельно, раз в две недели, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю, один раз в месяц, два раза в месяц, 3 раза в месяц, один раз каждые 2 месяца, один раз каждые 3 месяца, один раз каждые 4 месяца, один раз каждые 5 месяцев или один раз каждые 6 месяцев. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) вводят ежедневно. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) вводят ежедневно в течение периода вплоть до около 28 дней. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) вводят ежедневно в течение периода вплоть до около 7 дней.

[0348] В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят ежедневно, через день, через день 3 раза в неделю, каждые 3 дня, каждые 4 дня, каждые 5 дней, каждые 6 дней, еженедельно, каждые 2 недели, каждые 3 недели, каждые 4 недели, каждые 5 недель, два раза в неделю, 3 раза в неделю, 4 раза в неделю, 5 раз в неделю, 6 раз в неделю, один раз в месяц, два раза в месяц, 3 раза в месяц, один раз каждые 2 месяца, один раз каждые 3 месяца, один раз каждые 4 месяца, один раз каждые 5 месяцев или один раз каждые 6 месяцев. В некоторых вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят 8 раз за 6 месяцев.

[0349] В некоторых случаях соединение Формулы (I) или ингибитор БТК необязательно вводят непрерывно; в качестве альтернативы, доза вводимого лекарственного средства временно снижается или временно приостанавливается на определенный период времени (т.е., «лекарственные каникулы»). В некоторых вариантах выполнения изобретения продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года, включая только в качестве примера 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 8 дней, 9 дней, 10 дней, 11 дней, 12 дней, 14 дней, 15 дней, 20 дней, 21 день, 28 дней, 35 дней, 50 дней, 70 дней, 100 дней, 120 дней, 150 дней, 180 дней, 200 дней, 250 дней, 280 дней, 300 дней, 320 дней, 350 дней или 365 дней. Снижение дозы препарата во время лекарственных каникул включает от 10% до 100%, включая, только в качестве примера, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100%.

[0350] В конкретных вариантах выполнения изобретения для лечения, предотвращения или облегчения одного или нескольких симптомов нарушений, заболеваний или состояний,

описанных в данном документе, соответствующий уровень дозировки соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства обычно находится в диапазоне от около 1 до 1000 мг, от около 1 до около 500 мг, от около 5 до около 500 мг, от около 5 до около 200 мг, от около 5 до около 250 мг или от около 10 до около 150 мг, которые можно вводить в виде одной или нескольких доз. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450 или 500 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 60 мг, около 120 мг, около 150 мг или около 180 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 30 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 45 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 60 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 1, около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 35, около 40, около 45, около 50, около 55, около 60, около 65, около 70, около 75, около 80, около 85, около 90, около 95, около 100, около 105, около 110, около 115, около 120, около 125, около 130, около 135, около 140, около 145, около 150, около 155, около 160, около 165, около 170, около 175, около 180, около 185, около 190, около 195, около 200, около 225, около 250, около 275, около 300, около 325, около 350, около 375, около 400, около 450 или около 500 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 90 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 120 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его

изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 150 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 180 мг.

[0351] В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 450 или 500 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 45 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 60 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 90 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 120 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 150 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 180 мг/день.

[0352] Для перорального введения предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть составлены в форме таблеток или капсул, содержащих от около 1,0 до около 1000 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства, в одном варианте выполнения изобретения - около 1, около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 45, около 50, около 60, около 75, около 90, около 100, около 120, около 150, около 180, около 200, около 250, около 300, около 400, около 500, около 600, около 750, около 800, около 900 и около 1000 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства для симптоматической корректировки дозировки для пациента, подлежащего лечению.

[0353] В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 45, 60, 90, 120, 150 или 180 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят один раз в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения около 30 мг, около 45 мг или около 60 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят один раз в день.

[0354] В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг в день в течение 28 дней или 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг в день в течение 28 дней. В других конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг в день в течение 56 дней.

[0355] В некоторых вариантах выполнения изобретения предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 60 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг в день в течение 28 дней или 56 дней. В некоторых конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг в день в течение 28 дней. В других конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или

пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг в день в течение 56 дней.

[0356] В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 90 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг в день в течение 28 или 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг в день в течение 28 дней. В других конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг в день в течение 56 дней.

[0357] В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 120 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг в день в течение 28 или 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг в день в течение 28 дней. В других конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг в день в течение 56 дней.

[0358] В некоторых вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 150 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его

фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг в день в течение 28 или 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг в день в течение 28 дней. В других конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг в день в течение 56 дней.

[0359] В некоторых вариантах выполнения изобретения предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 180 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг в день в течение 28 или 56 дней. В конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг в день в течение 28 дней. В других конкретных вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг в день в течение 56 дней.

[0360] В способах лечения, предотвращения или облегчения одного или нескольких симптомов нарушений, заболеваний или состояний, описанных в данном документе, соответствующий уровень дозировки ингибитора БТК обычно находится в диапазоне от около 0,1 до 2000 миллиграммов в день. Например, 1-500 миллиграммов один или несколько раз в день могут быть эффективными для получения желаемых результатов.

[0361] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК представляет собой ибрутиниб, и вводимое количество ибрутиниба составляет от около 10 мг/день вплоть до 1000 мг/день включительно. В конкретных вариантах выполнения изобретения

вводимое количество ибрутиниба составляет от около 10 мг/день до 600 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения вводимое количество ибрутиниба составляет от около 100 мг/день до 600 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения количество ибрутиниба, которое вводят в день, составляет около 10 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 140 мг, около 280 мг, около 420 мг или около 560 мг.

[0362] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК представляет собой BGB-3111, и вводимое количество BGB-3111 составляет от около 10 мг/день вплоть до 1000 мг/день включительно. В конкретных вариантах выполнения изобретения вводимое количество BGB-3111 составляет от около 10 мг/день до 600 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения вводимое количество BGB-3111 составляет от около 100 мг/день до 600 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения количество BGB-3111, которое вводят в день, составляет около 10 мг, около 30 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 220 мг, около 240 мг, около 260 мг, около 280 мг, около 300 мг, около 320 мг, около 340 мг, около 360 мг, около 400 мг, около 440 мг, около 480 мг, около 520 мг или около 560 мг.

[0363] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК или его фармацевтически приемлемая соль вводится в количестве около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 365, 370, 375, 400, 450, 500 или 560 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК или его фармацевтически приемлемая соль вводится в количестве около 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 365, 370, 375, 400, 450, 500 или 560 мг/день. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК или его фармацевтически приемлемая соль вводится в количестве около 160 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК или его фармацевтически приемлемая соль вводится в количестве около 320 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК или его фармацевтически приемлемая соль вводится в количестве около 10 мг, около 30 мг, около 45 мг, около 50 мг, около 100 мг, около 150 мг, около 160 мг, около 170 мг, около 180 мг, около 190 мг, около 200 мг, около 220 мг, около 240 мг, около 260 мг, около 280 мг, около 300 мг, около 320 мг, около 340 мг, около 360 мг, около 400 мг, около 440 мг, около 480 мг, около 520 мг или около 560 мг. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК или его

[illegible]

[0364] В некоторых вариантах выполнения изобретения около 30 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят один раз в день, и около 160 мг ингибитора БТК или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения около 30 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят один раз в день, и около 160 мг ингибитора БТК или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.

[0365] В некоторых вариантах выполнения изобретения около 45 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят один раз в день, и около 160 мг ингибитора БТК или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения около 45 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят

один раз в день, и около 160 мг ингибитора БТК или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.

[0366] В некоторых вариантах выполнения изобретения около 60 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят один раз в день, и около 160 мг ингибитора БТК или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день. В некоторых вариантах выполнения изобретения около 60 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят один раз в день, и около 160 мг ингибитора БТК или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.

[0367] Для перорального введения фармацевтические композиции, представленные в данном документе, могут быть составлены в форме таблеток или капсул, содержащих от около 1,0 до около 1000 мг ингибитора БТК или его фармацевтически приемлемой соли, в одном варианте выполнения изобретения около 1, около 25, около 50, около 100, около 125, около 150, около 160, около 170, около 180, около 190, около 200, около 300, около 310, около 320, около 330, около 340, около 350, около 360, около 370, около 380, около 390, около 400, около 500, около 600, около 700 и около 1000 мг ингибитора БТК или его фармацевтически приемлемой соли для симптоматической корректировки дозировки для пациента, подлежащего лечению. Фармацевтические композиции можно вводить по схеме от 1 до 4 раз в день, включая один, два, три и четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят один раз в день, два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят один раз в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят два раза в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения около 320 мг ингибитора БТК или его фармацевтически приемлемой соли вводят один раз в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения около 160 мг ингибитора БТК или его фармацевтически приемлемой соли вводят два раза в день.

[0368] В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят совместно (напр., в виде единичной лекарственной формы) один раз в день. В конкретных вариантах выполнения изобретения ингибитор БТК вводят совместно (напр., в виде единичной лекарственной формы) два раза в день.

[0369] В конкретных вариантах выполнения изобретения около 30 мг, около 45 мг или около 60 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят один раз в день, и около 160 мг ингибитора БТК (напр., BGB-3111) вводят два раза в день. В

конкретных вариантах выполнения изобретения около 30 мг, около 45 мг или около 60 мг соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят один раз в день, и около 320 мг ингибитора БТК (напр., BGB-3111) вводят один раз в день.

[0370] Однако следует понимать, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного пациента могут варьироваться и будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, диета, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и хозяина, проходящего терапию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ

[0371] В конкретных вариантах выполнения изобретения способы комбинированной терапии включают соединение Формулы (I), его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и ингибитор БТК, которые также могут быть объединены или использованы в комбинации с третьим агентом или терапиями, полезными для лечения, предотвращения или облегчения одного или нескольких симптомов пролиферативных нарушений, заболеваний или состояний.

[0372] Подходящие третьи средства терапии включают, но без ограничения, (1) альфа-адренергические агенты; (2) антиаритмические агенты; (3) антиатеросклеротические агенты, такие как ингибиторы АСАТ; (4) антибиотики, такие как антрациклины, блеомицины, митомицин, дактиномицин и пликамицин; (5) противораковые агенты и цитотоксические агенты, напр., алкилирующие агенты, такие как азотные иприты, алкилсульфонаты, нитрозомочевины, этиленимины и триазены; (6) антикоагулянты, такие как аценокумарол, аргатробан, бивалирудин, лепирудин, фондапаринукс, гепарин, фениндион, варфарин и ксирнелагатран, (7) антидиабетические агенты, такие как бигуаниды (напр., метформин), ингибиторы глюкозидазы (напр., акарбоза), инсулины, меглитиниды (напр., репаглинид), сульфонилмочевины (напр., глимепирид, глибурид и глипизид), тиазолидиндионы (напр., троглитазон, розиглитазон и пиоглитазон) и PPAR-гамма-монисты; (8) противогрибковые агенты, такие как аморолфин, амфотерицин В, анидулафунгин, бифоназол, бутенафин, бутконазол, каспофунгин, циклопирокс, клотримазол, эконазол, фентиконазол, филиппин, флуконазол, изоконазол, итраконазол, кетоконазол, микафунгин, миконазол, нафтифин, натамицин, нистатин, окиконазол, равуконазол, позаконазол, римоцидин, сертаконазол, сульконазол, тербинафин, терконазол, тиоконазол и вориконазол; (9) противовоспалительные средства, напр., нестероидные

противовоспалительные средства, такие как ацеклофенак, ацеметацин, амоксиприн, аспирин, азапропазон, бенорилат, бромфенак, карпрофен, целекоксиб, холина магния салицилат, диклофенак, дифлунисал, дифлунизал, этодолак, эторикоксиб, фаисламин, фенбуфен, фенопрофен, флурбипрофен, ибупрофен, индометацин, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, локсопрофен, люмиракоксиб, меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота, мелоксикам, метамизол, метилсалицилат, магния салицилат, набуметон, напроксен, нимесулид, оксифенбутазон, парекоксиб, фенилбутазон, пироксикам, салицилсалицилат, сулиндак, сульфинпиразон, супрофен, теноксикам, тиапрофеновая кислота и толметин; (10) антиметаболиты, такие как антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пурина и аналоги пиримидина; (11) антитромбоцитарные агенты, такие как блокаторы GPIIb/IIIa (напр., абциксимаб, эптифибатид и тирофибан), антагонисты P2Y₁ (АС) (напр., клопидогрель, тиклопидин и CS-747), цилостазол, дипиридамо́л и аспирин; (12) антипролиферативные средства, такие как метотрексат, FK506 (такролимус) и микофенолятмофетил; (13) антитела против TNF или растворимый рецептор TNF, такой как этанерцепт, рапамицин и лефлунимид; (14) ингибиторы αP2; (15) бета-адренергические агенты, такие как карведилол и метопролол; (16) секвестранты желчных кислот, такие как квестран; (17) блокаторы кальциевых каналов, такие как безилат амлодипина; (18) химиотерапевтические агенты; (19) ингибиторы циклооксигеназы-2 (COX-2), такие как целекоксиб и рофекоксиб; (20) циклоспорины; (21) цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; (22) диуретики, такие как хлоротиазид, гидрохлоротиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлоротиазид, трихлорометиазид, политиазид, бензотиазид, этакриновая кислота, тикринафен, фторолимоморталидон, тикринафен, хлорталидон, фурсенид, музолимин, буметанид, триамтерен, амилорид и спиронолактон; (23) ингибиторы эндотелин-превращающего фермента (ECE), такие как фосфорамидон; (24) ферменты, такие как L-аспарагиназа; (25) ингибиторы фактора VIIa и ингибиторы фактора Ха; (26) ингибиторы фамезил-протеинтрансферазы; (27) фибраты; (28) ингибиторы факторов роста, такие как модуляторы активности PDGF; (29) стимуляторы секреции гормона роста; (30) ингибиторы HMG-CoA-редуктазы, такие как правастатин, ловастатин, аторвастатин, симвастатин, NK-104 (также известный как итавастатин, низвастатин или низбастатин) и ZD-4522 (также известный как розувастатин, атавастатин или визастатин); ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP); (31) гормональные агенты, такие как глюкокортикоиды (напр., кортизон), эстрогены/антиэстрогены, андрогены/антиандрогены, прогестины и антагонисты релизинг-гормона лютеинизирующего гормона и октреотида ацетат; (32) иммунодепрессанты; (33) антагонисты минеральных кортикоидных рецепторов, такие как

спиронолактон и эплеренон; (34) агенты, разрушающие микротрубочки, такие как эктеинасцидины; (35) агенты, стабилизирующие микротрубочки, такие как пацитаксел, доцетаксел и эпотилоны A-F; (36) Ингибиторы МТР; (37) ниацин; (38) ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как ингибиторы PDE III (напр., цилостазол) и ингибиторы PDE V (напр., силденафил, тадалафил и варденафил); (39) продукты растительного происхождения, такие как алкалоиды барвинка, эпиподофиллотоксины и таксаны; (40) антагонисты фактора активации тромбоцитов (PAF); (41) координационные комплексы платины, такие как цисплатин, сатраплатин и карбоплатин; (42) вещества, открывающие калиевые каналы; (43) ингибиторы пренилпротеинтрансферазы; (44) ингибиторы протеинтирозинкиназы; (45) ингибиторы ренина; (46) ингибиторы скваленсинтетазы; (47) стероиды, такие как альдостерон, беклометазон, бетаметазон, ацетат дезоксикортикостерона, флудрокортизон, гидрокортизон (кортизол), преднизолон, преднизон, метилпреднизолон, дексаметазон и триамцинолон; (48) ингибиторы TNF-альфа, такие как тенидап; (49) ингибиторы тромбина, такие как гирудин; (50) тромболитические агенты, такие как анистреплаза, ретеплаза, тенектеплаза, активатор тканевого плазминогена (tPA), рекомбинантный tPA, стрептокиназа, урокиназа, проурокиназа и активаторный комплекс анизоилированного плазминогена-стрептокиназы (APSAC); (51) антагонисты рецептора тромбосана, такие как ифетробан; (52) ингибиторы топоизомеразы; (53) ингибиторы вазопептидазы (двойные ингибиторы NEP-ACE), такие как омапатрилат и гемопатрилат, и (54) другие различные агенты, такие как гидроксимочевина, прокарбазин, митотан, гексаметилмеламин и соединения золота.

[0373] В конкретных вариантах выполнения изобретения третьей терапии, которые можно использовать в сочетании со способами, представленными в данном документе, включают, но без ограничения, хирургическое вмешательство, эндокринную терапию, модификаторы биологического ответа (напр., интерфероны, интерлейкины и фактор некроза опухоли (TNF)), гипертермия и криотерапия, а также средства для ослабления любых побочных эффектов (напр., противорвотные).

[0374] В конкретных вариантах выполнения изобретения третьей терапевтические агенты, которые можно использовать в комбинации с соединениями, представленными в данном документе, включают, но без ограничения, алкилирующие препараты (мехлорэтамин, хлорамбуцил, циклофосфамид, мелфалан и ифосфамид), антиметаболиты (цитарабин (также известный как цитозин арабинозид или Ага-С) и метотрексат), антагонисты пуринов и антагонисты пиримидина (6-меркаптопурин, 5-фторурацил, цитарбин и гемцитабин), веретеновые яды (винбластин, винкристин и винорелбин), подофиллотоксины (этопозид, иринотекан и топотекан), антибиотики (даунорубицин, доксорубицин, блеомицин и

митомицин), нитрозомочевины (кармустин и ломустин), ферменты (аспарагинаск) и гормоны (тамоксифен, лейпролид, флутамид и мегестрол), иматиниб, адриамицин, дексаметазон и циклофосфамид. Для более всестороннего обсуждения обновленных методов лечения рака; См. <http://www.nci.nih.gov/>, список одобренных FDA онкологических препаратов по адресу <http://www.fda.gov/cder/cancer/dniglistframe.htm>, и The Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999, полное содержание которого включено в данный документ посредством ссылки.

[0375] В другом варианте выполнения изобретения способы, представленные в данном документе, включают введение соединения Формулы (I) или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитора БТК вместе с введением одного или нескольких химиотерапевтических агентов и/или методов лечения, выбранных из: алкилирующих агентов (напр., цисплатина, карбоплатина); антиметаболитов (напр., метотрексата и 5-ФУ); противоопухолевых антибиотиков (напр., адриамицина и блеомицина); противоопухолевых растительных алкалоидов (напр., таксола и этопозиды); противоопухолевых гормонов (напр., дексаметазона и тамоксифена); противоопухолевых иммунологических агентов (напр., интерферона α , β и γ); лучевой терапии; и хирургии. В конкретных вариантах выполнения изобретения один или несколько химиотерапевтических агентов и/или методов лечения вводят субъекту до, во время или после введения соединения Формулы (I) или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитора БТК.

[0376] Такие другие агенты или лекарственные средства можно вводить способом и в количестве, обычно используемом для них, одновременно или последовательно с соединением Формулы (I) или его изотопным вариантом; или его фармацевтически приемлемой солью, сольватом, гидратом или пролекарством и ингибитором БТК. Когда соединение Формулы (I) и ингибитор БТК используются одновременно с одним или несколькими другими лекарственными средствами, может быть использована фармацевтическая композиция, содержащая такие другие лекарственные средства в дополнение к соединению Формулы (I) или его изотопному варианту; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, гидрату или пролекарству и ингибитору БТК, но это является не обязательным. Соответственно, представленные в данном документе фармацевтические композиции включают те, которые также содержат один или несколько других активных ингредиентов или терапевтических агентов в дополнение к соединению Формулы (I).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ

[0377] Заявленное изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение, представленное в данном документе (соединение Формулы (I) и/или ингибитор БТК), и фармацевтически приемлемый эксципиент, адъювант, носитель, буфер или стабилизатор. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) и ингибитор БТК присутствуют в одной и той же фармацевтической композиции. В некоторых вариантах выполнения изобретения соединение Формулы (I) и ингибитор БТК находятся в разных фармацевтических композициях.

[0378] В одном варианте выполнения изобретения фармацевтические композиции представлены в дозированной форме для перорального введения, которая содержит соединение, представленное в данном документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции, составленные для перорального введения, могут находиться в форме таблеток, капсул, порошка или жидкости. В некоторых вариантах выполнения изобретения таблетка содержит твердый носитель или адъювант. Жидкие фармацевтические композиции обычно содержат жидкий носитель, такой как вода, углеводородное сырье, животные или растительные масла, минеральное масло или синтетическое масло. Могут быть включены физиологический солевой раствор, раствор декстрозы или другого сахара или гликоли, такие как этиленгликоль, пропиленгликоль или полиэтиленгликоль. В некоторых вариантах выполнения изобретения капсула содержит твердый носитель, такой как желатин.

[0379] В другом варианте выполнения изобретения фармацевтические композиции представлены в дозированной форме для парентерального введения, которая включает соединение, представленное в данном документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. Если фармацевтические композиции могут быть составлены для внутривенной, кожной или подкожной инъекции, активный ингредиент будет в форме парентерально приемлемого водного раствора, который не содержит пирогенов и имеет подходящие рН, изотоничность и стабильность. Специалисты в данной области техники могут хорошо приготовить подходящие растворы, используя, например, изотонические несущие среды, такие как раствор для инъекций с Хлоридом Натрия, раствор для инъекций Рингера или раствор для инъекций Рингера с Лактатом. В некоторых вариантах выполнения изобретения по мере необходимости включают консерванты, стабилизаторы, буферы, антиоксиданты и/или другие добавки.

[0380] В еще одном варианте выполнения изобретения фармацевтические композиции представлены в дозированной форме для местного введения, которая включает соединение,

представленное в данном документе, и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей.

[0381] Фармацевтические композиции также могут быть составлены в виде лекарственных форм с модифицированным высвобождением, включая дозированные формы с отсроченным, увеличенным, пролонгированным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, ускоренным, быстрым, направленным и запрограммированным высвобождением, а также удерживаемую в желудке. Эти лекарственные формы могут быть приготовлены в соответствии с обычными способами и методиками, известными специалистам в данной области техники (см., *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra; *Modified-Release Drug Delivery Technology*, 2nd Edition, Rathbone *et al.*, Eds., Marcel Dekker, Inc.: New York, NY, 2008).

[0382] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть представлены в форме единичной дозированной формы или множественной дозированной формы. Используемая в данном документе стандартная лекарственная форма относится к физически дискретной единице, подходящей для введения человеку и животному и упакованной индивидуально, как известно в данной области техники. Каждая стандартная доза содержит заранее определенное количество активного ингредиента(ов), достаточное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимыми фармацевтическими носителями или эксципиентами. Примеры стандартной лекарственной формы включают ампулу, шприц и индивидуально упакованные таблетку и капсулу. Стандартную дозированную форму можно вводить дробно или кратно. Множественная дозированная форма представляет собой множество идентичных стандартных дозированных форм, упакованных в один контейнер, для введения в отдельной единичной дозированной форме. Примеры форм для многократного введения включают флакон, флакон с таблетками или капсулами или флакон с пинтами или галлонами.

[0383] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции можно вводить сразу или несколько раз через определенные промежутки времени. Понятно, что точная доза и продолжительность лечения могут варьироваться в зависимости от возраста, веса и состояния пациента, которого лечат, и могут быть определены эмпирически с использованием известных протоколов тестирования или путем экстраполяции из тестов или диагностических данных *in vivo* или *in vitro*. Кроме того, понятно, что для любого конкретного человека конкретные режимы дозирования должны корректироваться с течением времени в соответствии с индивидуальными потребностями и профессиональным суждением лица, вводящего или контролирующего введение составов.

[0384] В конкретных вариантах выполнения изобретения фармацевтические композиции, представленные в данном документе, дополнительно содержат один или несколько химиотерапевтических агентов, как определено в данном документе.

А. Пероральное Введение

[0385] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции для перорального введения могут быть представлены в твердых, полутвердых или жидких лекарственных формах для перорального введения. В контексте настоящего описания пероральное введение также включает буккальное, лингвальное и сублингвальное введение. Подходящие пероральные лекарственные формы включают, но без ограничения, таблетки, быстрорасплавляющиеся формы, жевательные таблетки, капсулы, пилюли, полоски, троше, лепешки, пастилки, каше, пеллеты, лечебную жевательную резинку, сыпучие порошки, шипучие или не шипучие порошки или гранулы, пероральные туманы, растворы, эмульсии, суспензии, облатки, спринклы, эликсиры и сиропы. В дополнение к активному ингредиенту(ам) фармацевтические композиции могут содержать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей или эксципиентов, включая, но без ограничения, связующие, наполнители, разбавители, дезинтегранты, смачивающие вещества, лубриканты, глиданты, красители, красители, ингибиторы миграции, подсластители, ароматизаторы, эмульгаторы, суспендирующие и диспергирующие агенты, консерванты, растворители, неводные жидкости, органические кислоты и источники диоксида углерода.

[0386] Связующие или грануляторы придают таблетке когезионную способность для того, чтобы таблетка оставалась неповрежденной после прессования. Подходящие связующие или грануляторы включают, без ограничения, крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинизированный крахмал (напр., STARCH 1500); желатин; сахара, такие как сахароза, глюкоза, декстроза, патока и лактоза; натуральные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, альгиновая кислота, альгинаты, экстракт Ирландского мха, панварская камедь, камедь гхатти, слизь из шелухи изабгола, карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, поливинилпирролидон (PVP), Veegum, арабогалактан из лиственницы, порошкообразный гуаракантан; целлюлозы, такие как этилцеллюлоза, ацетат целлюлозы, кальций-карбоксиметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, метилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC); микрокристаллические целлюлозы, такие как AVICEL-PH-101, AVICEL-PH-103, AVICEL R^C-581, AVICEL-PH-105 (FMC Corp., Marcus Hook, PA); и их смеси. Подходящие наполнители включают, но без ограничения, тальк, карбонат кальция,

микрокристаллическую целлюлозу, порошкообразную целлюлозу, декстраты, каолин, маннит, кремниевую кислоту, сорбит, крахмал, предварительно желатинизированный крахмал и их смеси. Количество связующего или наполнителя в фармацевтических композициях, представленных в данном документе, варьируется в зависимости от типа препарата и легко распознается специалистами в данной области техники. Связующее или наполнитель может присутствовать в фармацевтических композициях, представленных в данном документе, от около 50 до около 99% по массе.

[0387] Подходящие разбавители включают, но без ограничения, фосфат дикальция, сульфат кальция, лактозу, сорбит, сахарозу, инозит, целлюлозу, каолин, маннит, хлорид натрия, сухой крахмал и сахарную пудру. Определенные разбавители, такие как маннит, лактоза, сорбит, сахароза и инозит, когда присутствуют в достаточном количестве, могут придавать некоторым прессованным таблеткам свойства, которые позволяют распадаться во рту при жевании. Такие прессованные таблетки можно использовать как жевательные таблетки. Количество разбавителя в фармацевтических композициях, представленных в данном документе, варьируется в зависимости от типа препарата и легко распознается специалистами в данной области техники.

[0388] Подходящие разрыхлители включают, но без ограничения, агар; бентонит; целлюлозы, такие как метилцеллюлоза и карбоксиметилцеллюлоза; изделия из дерева; натуральная губка; катионообменные смолы; альгиновую кислоту; камеди, такие как гуаровая камедь и Veegum HV; мякоть цитрусовых; сшитые целлюлозы, такие как кроскармеллоза; сшитые полимеры, такие как кросповидон; сшитые крахмалы; карбонат кальция; микрокристаллическую целлюлозу, такую как натрийгликолят крахмала; полакрилин калия; крахмалы, такие как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, крахмал тапиоки и предварительно желатинизированный крахмал; глины; аляйны; и их смеси. Количество разрыхлителя в фармацевтических композициях, представленных в данном документе, варьируется в зависимости от типа препарата и легко различимо для специалистов в данной области техники. Количество разрыхлителя в фармацевтических композициях, представленных в данном документе, варьируется в зависимости от типа препарата и легко различимо для специалистов в данной области техники. Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут содержать от около 0,5 до около 15% или от около 1 до около 5% по весу разрыхлителя.

[0389] Подходящие лубриканты включают, но без ограничения, стеарат кальция; стеарат магния; минеральное масло; легкое минеральное масло; глицерин; сорбит; маннит; гликоли, такие как бегенат глицерина и полиэтиленгликоль (PEG); стеариновую кислоту; лаурилсульфат натрия; тальк; гидрогенизированное растительное масло, включая

арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; стеарат цинка; этилолеат; этиллауреат; агар; крахмал; ликоподий; диоксид кремния или силикагели, такие как AEROSIL® 200 (W.R. Grace Co., Baltimore, MD) и CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA); и их смеси. Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут содержать от около 0,1 до около 5 мас.% смазывающего вещества.

[0390] Подходящие глиданты включают, но без ограничения, коллоидный диоксид кремния, CAB-O-SIL® (Cabot Co. of Boston, MA) и безасбестовый тальк. Подходящие красители включают, но без ограничения, любые из одобренных, сертифицированных, водорастворимых красителей FD&C и водонерастворимых красителей FD&C, суспендированных на гидрате оксида алюминия, а также окрашивающие лаки и их смеси. Окрашивающий лак представляет собой комбинацию путем адсорбции водорастворимого красителя на водной закиси тяжелого металла, что приводит к нерастворимой форме красителя. Подходящие ароматизаторы включают, но без ограничения, натуральные ароматизаторы, извлеченные из растений, таких как фрукты, и синтетические смеси соединений, которые вызывают приятное вкусовое ощущение, такие как мята перечная и метилсалицилат. Подходящие подсластители включают, но без ограничения, сахарозу, лактозу, маннит, сиропы, глицерин и искусственные подсластители, такие как сахарин и аспартам. Подходящие эмульгирующие агенты включают, но без ограничения, желатин, гуммиарабик, трагакант, бентонит и поверхностно-активные вещества, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана (TWEEN® 20), моноолеат полиоксиэтиленсорбитана 80 (TWEEN® 80) и олеат триэтаноламина. Подходящие суспендирующие и диспергирующие агенты включают, но без ограничения, карбоксиметилцеллюлозу натрия, пектин, трагакант, Veegum, аравийскую камедь, карбометилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящие консерванты включают, но без ограничения, глицерин, метил и пропилпарабен, бензойную кислоту, бензоат натрия и спирт. Подходящие смачивающие агенты включают, но без ограничения, моностеарат пропиленгликоля, моноолеат сорбитана, монолаурат диэтиленгликоля и лауриловый эфир полиоксиэтилена. Подходящие растворители включают, но без ограничения, глицерин, сорбит, этиловый спирт и сироп. Подходящие неводные жидкости, используемые в эмульсиях, включают, но без ограничения, минеральное масло и хлопковое масло. Подходящие органические кислоты включают, но без ограничения, лимонную и винную кислоту. Подходящие источники диоксида углерода включают, но без ограничения, бикарбонат натрия и карбонат натрия.

[0391] Следует понимать, что многие носители и эксципиенты могут выполнять несколько функций даже в пределах одной и той же композиции.

[0392] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции для перорального введения могут быть представлены в виде прессованных таблеток, таблеток в порошке, жевательных пастилок, быстро растворяющихся таблеток, многократно прессованных таблеток или таблеток с энтеросолюбильным покрытием, таблеток с сахарным покрытием или пленочным покрытием. Таблетки с энтеросолюбильным покрытием представляют собой прессованные таблетки, покрытые веществами, которые сопротивляются действию желудочной кислоты, но растворяются или распадаются в кишечнике, таким образом защищая активные ингредиенты от кислой среды желудка. Энтеросолюбильные покрытия включают, но без ограничения, жирные кислоты, жиры, фенилсалицилат, воски, шеллак, аммонизированный шеллак и фталаты ацетата целлюлозы. Таблетки, покрытые сахарной оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, окруженные сахарным покрытием, которое может быть полезным для сокрытия неприятных вкусов или запахов и для защиты таблеток от окисления. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, представляют собой прессованные таблетки, покрытые тонким слоем или пленкой водорастворимого материала. Пленочные покрытия включают, но без ограничения, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиэтиленгликоль 4000 и фталат ацетата целлюлозы. Пленочное покрытие имеет те же общие характеристики, что и сахарное покрытие. Многократно прессованные таблетки представляют собой прессованные таблетки, изготовленные более чем за один цикл прессования, включая многослойные таблетки и таблетки с прессованным или сухим покрытием.

[0393] Лекарственные формы в виде таблеток могут быть приготовлены из активного ингредиента в порошкообразной, кристаллической или гранулированной форме, отдельно или в комбинации с одним или несколькими носителями или вспомогательными веществами, описанными в данном документе, включая связующие, дезинтегрирующие вещества, полимеры с контролируемым высвобождением, смазывающие вещества, разбавители и/или красители. Ароматизаторы и подсластители особенно полезны при изготовлении жевательных таблеток и таблеток для рассасывания.

[0394] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции для перорального введения могут быть представлены в виде мягких или твердых капсул, которые могут быть изготовлены из желатина, метилцеллюлозы, крахмала или альгината кальция. Твердая желатиновая капсула, также известная как капсула с сухим заполнением (DFC), состоит из двух частей, одна из которых скользит по другой, таким образом, полностью закрывая активный ингредиент. Мягкая эластичная капсула (SEC) представляет собой мягкую

шаровидную оболочку, такую как желатиновая оболочка, которая пластифицируется путем добавления глицерина, сорбита или аналогичного полиола. Мягкие желатиновые оболочки могут содержать консервант для предотвращения роста микроорганизмов. Подходящими консервантами являются консерванты, описанные в данном документе, включая метил- и пропилпарабены и сорбиновую кислоту. Жидкие, полутвердые и твердые лекарственные формы, представленные в данном документе, могут быть заключены в капсулу. Подходящие жидкие и полутвердые лекарственные формы включают растворы и суспензии в пропиленкарбонате, растительных маслах или триглицеридах. Капсулы, содержащие такие растворы, могут быть приготовлены, как описано в Патентах США No. 4,328,245; 4,409,239 и 4,410,545. На капсулы также может быть нанесено покрытие, известное специалистам в данной области техники, чтобы модифицировать или поддерживать растворение активного ингредиента.

[0395] Красители и ароматизаторы можно использовать во всех вышеуказанных лекарственных формах.

[0396] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции для перорального введения могут быть составлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

Б. Парентеральное Введение

[0397] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции можно вводить парентерально путем инъекции, инфузии или имплантации для местного или системного введения. Парентеральное введение в контексте настоящего описания включает внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное, интратекальное, внутрижелудочковое, внутриуретральное, внутригрудинное, внутричерепное, внутримышечное, интрасиновиальное, внутрипузырное и подкожное введение.

[0398] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции для парентерального введения могут быть составлены в виде любых лекарственных форм, которые подходят для парентерального введения, включая растворы, суспензии, эмульсии, мицеллы, липосомы, микросферы, наносистемы и твердые формы, подходящие для растворов или суспензий в жидкости перед инъекцией. Такие лекарственные формы могут быть приготовлены обычными способами, известными специалистам в области фармацевтики (см. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, supra).

[0399] Фармацевтические композиции, предназначенные для парентерального введения, могут включать один или несколько фармацевтически приемлемых носителей и

эксципиентов, включая, но без ограничения, водные несущие среды, смешивающиеся с водой несущие среды, неводные несущие среды, антимикробные агенты или консерванты против роста микроорганизмов, стабилизаторы, усилители растворимости, изотонические агенты, буферные агенты, антиоксиданты, местные анестетики, суспендирующие и диспергирующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, комплексообразующие агенты, связывающие или хелатирующие агенты, криопротекторы, лиопротекторы, загустители, агенты, регулирующие pH, и инертные газы.

[0400] Подходящие водные носители включают, но без ограничения, воду, солевой раствор, физиологический раствор или фосфатно-солевой буфер (PBS), инъекцию хлорида натрия, инъекцию Рингера, инъекцию изотонической декстрозы, инъекцию стерильной воды, декстрозу и инъекцию лактата Рингера. Подходящие неводные носители включают, но без ограничения, жирные масла растительного происхождения, касторовое масло, кукурузное масло, хлопковое масло, оливковое масло, арахисовое масло, масло мяты перечной, сафлоровое масло, кунжутное масло, соевое масло, гидрогенизированные растительные масла, гидрогенизированное соевое масло, среднецепочечные триглицериды кокосового масла и пальмовое масло. Подходящие смешиваемые с водой носители включают, но без ограничения, этанол, 1,3-бутандиол, жидкий полиэтиленгликоль (напр., полиэтиленгликоль 300 и полиэтиленгликоль 400), пропиленгликоль, глицерин, *N*-метил-2-пирролидон, *N,N*-диметилацетамид и диметилсульфоксид.

[0401] Подходящие противомикробные агенты или консерванты включают, но без ограничения, фенолы, крезолы, соединения ртути, бензиловый спирт, хлорбутанол, метил- и пропил-*p*-гидроксibenзоаты, тимеросал, хлорид бензалкония (напр., хлорид бензетония), метил- и пропил-парабены и сорбиновую кислоту. Подходящие изотонические агенты включают, но без ограничения, хлорид натрия, глицерин и декстрозу. Подходящие буферные агенты включают, но без ограничения, фосфат и цитрат. Подходящими антиоксидантами являются те, которые описаны в данном документе, включая бисульфит и метабисульфит натрия. Подходящие местные анестетики включают, но без ограничения, гидрохлорид прокаина. Подходящими суспендирующими и диспергирующими агентами являются те, которые описаны в данном документе, включая карбоксиметилцеллюлозу натрия, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон. Подходящими эмульгирующими агентами являются те, которые описаны в данном документе, включая монолаурат полиоксиэтиленсорбитана, моноолеат полиоксиэтиленсорбитана 80 и олеат триэтаноламина. Подходящие связывающие или хелатирующие агенты включают, но без ограничения, EDTA. Подходящие агенты для регулирования pH включают, но без ограничения, гидроксид натрия, соляную кислоту, лимонную кислоту и молочную кислоту.

Подходящие комплексообразователи включают, но без ограничения, циклодекстрины, включая α -циклодекстрин, β -циклодекстрин, гидроксипропил- β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир- β -циклодекстрин и сульфобутиловый эфир 7- β -циклодекстрина (CAPTISOL®, CyDex, Lenexa, KS).

[0402] Когда фармацевтические композиции, представленные в данном документе, составлены для введения с множественными дозами, парентеральные составы с множественными дозами должны содержать противомикробный агент в бактериостатических или грибковых концентрациях. Все парентеральные композиции должны быть стерильными, как известно и практикуется в данной области техники.

[0403] В одном варианте выполнения изобретения фармацевтические композиции для парентерального введения представлены в виде готовых к использованию стерильных растворов. В другом варианте выполнения изобретения фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих растворимых продуктов, включая лиофилизированные порошки и таблетки для подкожных инъекций, которые должны быть восстановлены с помощью носителя перед применением. В еще одном варианте выполнения изобретения фармацевтические композиции представлены в виде готовых к применению стерильных суспензий. В еще другом варианте выполнения изобретения фармацевтические композиции представлены в виде стерильных сухих нерастворимых продуктов, подлежащих восстановлению с помощью носителя перед использованием. В еще другом варианте выполнения изобретения фармацевтические композиции представлены в виде готовых к использованию стерильных эмульсий.

[0404] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции для парентерального введения могут быть составлены в виде лекарственных форм с немедленным или модифицированным высвобождением, включая формы с отсроченным, замедленным, импульсным, контролируемым, направленным и запрограммированным высвобождением.

[0405] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции для парентерального введения могут быть составлены в виде суспензии, твердой, полутвердой или тиксотропной жидкости для введения в виде имплантированного депо. В одном варианте выполнения изобретения предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции диспергированы в твердой внутренней матрице, которая окружена внешней полимерной мембраной, которая нерастворима в жидкостях организма, но позволяет активному ингредиенту фармацевтических композиций диффундировать через нее.

[0406] Подходящие внутренние матрицы включают, но без ограничения, полиметилметакрилат, полибутилметакрилат, пластифицированный или

непластифицированный поливинилхлорид, пластифицированный нейлон, пластифицированный полиэтилентерефталат, натуральный каучук, полиизопрен, полиизобутилен, полибутадиен, полиэтилен, сополимеры этилен-винилацетат, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, сополимеры карбонат-силикон, гидрофильные полимеры, такие как гидрогели сложных эфиров акриловой и метлиакриловой кислоты, коллаген, поперечносшитый поливиниловый спирт и поперечносшитый частично гидролизированный поливинилацетат.

[0407] Подходящие наружные полимерные мембраны включают, но без ограничения, полиэтилен, полипропилен, сополимеры этилена/пропилена, сополимеры этилена/этилакрилата, сополимеры этилена/винилацетата, силиконовые каучуки, полидиметилсилоксаны, неопреновый каучук, хлорированный полиэтилен, поливинилхлорид, сополимеры винилхлорида с винилацетат, винилиденхлорид, этилен и пропилен, иономерный полиэтилентерефталат, каучуки с эпихлоргидрином бутилкаучука, сополимер этилена/винилового спирта, терполимер этилена/винилацетата/винилового спирта и сополимер этилена/винилоксиэтанола.

С. Модифицированное Высвобождение

[0408] Предлагаемые в данном документе фармацевтические композиции могут быть составлены в виде дозированной формы с модифицированным высвобождением. Используемый в данном документе термин «модифицированное высвобождение» относится к дозированной форме, в которой скорость или место высвобождения активного ингредиента(ов) отличается от таковой для немедленной дозированной формы при введении тем же путем. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением включают, но без ограничения, лекарственные формы с отсроченным, продолжительным, пролонгированным, замедленным, пульсирующим, контролируемым, ускоренным и быстрым, направленным, запрограммированным высвобождением и лекарственные формы с задержкой в желудке. Фармацевтические композиции в лекарственных формах с модифицированным высвобождением могут быть приготовлены с использованием множества устройств и способов с модифицированным высвобождением, известных специалистам в данной области техники, включая, но без ограничения, матричные устройства с контролируемым высвобождением, устройства с осмотическим контролируемым высвобождением, устройства с контролируемым высвобождением из множества частиц, ионообменные смолы, энтеросолубильные покрытия, многослойные покрытия, микросферы, липосомы и их комбинации. Скорость высвобождения активного

ингредиента(ов) также может быть изменена путем изменения размера частиц и полиморфизма активного ингредиента(ов).

[0409] Примеры модифицированного высвобождения включают, но без ограничения, описанные в Пат. США No.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; 5,639,480; 5,733,566; 5,739,108; 5,891,474; 5,922,356; 5,972,891; 5,980,945; 5,993,855; 6,045,830; 6,087,324; 6,113,943; 6,197,350; 6,248,363; 6,264,970; 6,267,981; 6,376,461; 6,419,961; 6,589,548; 6,613,358 и 6,699,500.

[0410] В данном документе также представлены наборы, которые при использовании практикующим врачом могут упростить введение субъекту соответствующих количеств активных ингредиентов. В конкретных вариантах выполнения изобретения набор, представленный в данном документе, включает один или несколько контейнеров и лекарственную форму соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитора БТК.

[0411] В конкретных вариантах выполнения изобретения набор, представленный в данном документе, включает один или несколько контейнеров и лекарственную форму соединения Формулы (I) или его изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства и ингибитора БТК. Предлагаемые в данном документе наборы могут дополнительно включать устройства, которые используются для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают, но без ограничения, шприцы и капельные мешки для безыгольных инъекторов.

[0412] Предлагаемые в данном документе наборы могут дополнительно включать фармацевтически приемлемые несущие среды, которые можно использовать для введения одного или нескольких активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент предоставляется в твердой форме, которую необходимо восстановить для парентерального введения, набор может включать герметичный контейнер с подходящей несущей средой, в которой активный ингредиент может быть растворен с образованием стерильного раствора без частиц, который подходит для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых несущих сред включают, но без ограничения: водные носители, включая, но без ограничения, Воду для Инъекций USP, Инъекционный Хлорид Натрия, Инъекционный Рингер, Инъекционную Декстрозу, Инъекционную Декстрозы и Хлорид Натрия и Инъекционный Рингер с Лактатом; смешивающиеся с водой несущие среды, включая, без ограничения, этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; и неводные несущие среды, включая, но без ограничения, кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристат и бензилбензоат.

[0413] Изобретение будет дополнительно пояснено с помощью следующих неограничивающих примеров.

ПРИМЕРЫ

[0414] Используемые в данном документе символы и условные обозначения, используемые в этих процессах, схемах и примерах, независимо от того, определена ли конкретная аббревиатура, соответствуют тем, которые используются в современной научной литературе, например, в Журнале Американского Химического Общества или Журнале Биологической Химии. В частности, но без ограничения, в примерах и во всем описании могут использоваться следующие сокращения: г (граммы); мг (миллиграммы); мл (миллилитры); мкл (микролитры); М (молярный); mM (миллимолярный), мкМ (микромолярный); экв. (эквивалент); ммоль (миллимоль), Гц (Герц), МГц (мегагерц); ч или часы (час или часы); мин (минуты); и MS (масс-спектрометрия).

[0415] Для всех следующих примеров можно использовать стандартные способы обработки и очистки, известные специалистам в данной области техники. Если не указано иное, все температуры выражены в °C (градусах Цельсия). Все реакции проводят при комнатной температуре, если не указано иное. Методологии синтеза, проиллюстрированные в данном документе, предназначены для иллюстрации применимой химии посредством использования конкретных примеров и не указывают на объем раскрытия.

[0416] Синтез соединения I описан в Патенте США № 9,056,852 В2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

Пример 1: Синтез 4-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-N-(2-метил-1-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)фенил)пропан-2-ил)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-амин,
Соединение I

[0417] Смесь 4-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо [d] имидазол-1-ил)-N-(2-метил-1-(2-(пиперидин-4-ил) фенил) пропан-2-ил)-6-морфолино-1,3,5-триазин-2-амин (80 мг, 0,14 ммоль), водн. формальдегида (37%, 23 мг) и цианоборгидрида натрия (11 мг, 0,17 ммоль) в метаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Сырой продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением соединения I (11 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества: чистота 99% (ВЭЖХ); MS *m/z*: 577.3 (M+1); ¹H ЯМР (CDCl₃, 500 МГц) δ 8.37 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.07 (d, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.00-3.70 (m, 8H), 3.28 (s, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.891.60 (m, 6H), 1.53 (s, 6H) ppm.

Пример 2: Исследования Комбинаций

[0418] Активность соединения I исследовали в комбинации с PCI-32765 (ибрутиниб) на панели из 8 линий клеток DLBCL, указанных ниже (7 линий клеток подтипа GCB и 1 линия клеток подтипа ABC).

Таблица 1:

Клеточные линии	Подтип
DB	GCB
DOHH-2	GCB
HT	GCB
NU-DHL-1	GCB
Pfeiffer	GCB
SU-DHL-10	GCB
OCI-Ly19	GCB
OCI-Ly3	ABC

анализ ATPLite

[0419] Влияние тестируемых соединений и комбинаций на ингибирование роста в качестве меры жизнеспособности клеток определяли в анализе ATPLite. Считывание конечной точки анализа было основано на количественном определении АТФ как индикатора жизнеспособных клеток.

[0420] Клетки оттаивали из законсервированного жидким азотом состояния. Как только клетки были размножены и разделены с ожидаемым временем удвоения, начинали скрининг. Клетки высевали в питательную среду в черные 384-луночные планшеты, обработанные тканевой культурой, по 500 клеток на лунку (кроме случаев, отмеченных в Анализаторе). Клетки уравнивали на аналитических планшетах центрифугированием и помещали в инкубаторы, прикрепленные к Модулям Дозирования, при 37°C на 24 часа перед обработкой. Во время обработки собирали набор аналитических планшетов (которые не обрабатывались) и измеряли уровни АТФ, добавляя ATPLite (Perkin Elmer). Эти планшеты Tzero (T₀) считывали с использованием сверхчувствительной люминесценции на считывающих устройствах Envision Plate Readers. Обработанные аналитические планшеты инкубировали с соединением в течение 72 часов. Все точки данных были собраны с помощью автоматизированных процессов; проконтролированы по качеству; и проанализированы с использованием проприетарного программного обеспечения Horizon Discovery. Планшеты для анализа были приняты, если они соответствовали следующим

стандартам контроля качества: относительные значения люциферазы были постоянными на протяжении всего эксперимента, значения Z-фактора были больше 0,6, контроли необработанный/несущая среда вели себя на планшете одинаково.

[0421] Ингибирование роста (GI) использовали как меру жизнеспособности клеток. Жизнеспособность клеток носителя измеряли во время дозирования (T_0) и через семьдесят два часа (T_{72}). Значение GI, равное 0%, означает отсутствие ингибирования роста клетки, обработанные соединением, и сигналы несущей среды T_{72} или T_{120} совпадали. GI 100% представляло полное ингибирование роста - клеток, обработанных соединением и сигналы носителя T_0 совпадали. Количество клеток не увеличивалось в течение периода обработки в лунках с GI 100%, что может свидетельствовать о цитостатическом эффекте для соединений, достигающих плато на этом уровне эффекта. GI 200% представляет собой полную гибель всех клеток в лунке для культивирования. Соединения, достигающие плато активности GI 200%, считались цитотоксическими. GI было рассчитано с помощью следующего теста и уравнения:

$$\begin{aligned} \text{If } T < V_0 : 100 \cdot \left(1 - \frac{T-V_0}{V_0}\right) \\ \text{If } T \geq V_0 : 100 \cdot \left(1 - \frac{T-V_0}{V-V_0}\right) \end{aligned}$$

где T - мера сигнала для испытуемого образца, V - мера контроля, обработанного несущей средой, и V_0 - мера контроля несущей среды в нулевой момент времени. Эта формула получена из расчета ингибирования роста, используемого на высокопроизводительном экране National Cancer Institute's[sic] NCI[sic]-60.

[0422] На ФИГ. 1-8 представлены кривые зависимости ответа от дозы сигнального агента для ингибирования роста с помощью соединения I в клеточных линиях, указанных в Таблице 1.

[0423] Как показано на ФИГ. 9, соединение I имело различные уровни активности на панели клеточных линий. Все клеточные линии достигли уровней подавления роста >50% при медиане GI_{50} 1,73 мкМ.

[0424] Как показано на ФИГ. 10, соединение I вызывало цитотоксические эффекты в 3 клеточных линиях (DOHH-2, OCI-Ly3 и OCI-Ly19) и субцитостатические эффекты в 3 клеточных линиях (SU-DIAL-10, Pfeiffer и NU-DHL-1).

Модель Аддитивности Лева

[0425] Модель Аддитивности Леве использовалась для измерения эффектов комбинаций лекарственных средств. Модель Аддитивности Леве основана на дозе и применяется только к уровням активности, достигнутым отдельными агентами. Объем Леве использовался для оценки общей величины комбинационного взаимодействия сверх модели Аддитивности Леве. Объем Леве особенно полезен при различении синергетического увеличения фенотипической активности (положительный Объем Леве) и синергетического антагонизма (отрицательный Объем Леве). При обнаружении антагонизма следует оценить Объем Леве для того, чтобы проверить, существует ли какая-либо корреляция между антагонизмом и конкретным целевым действием лекарственного средства или клеточным генотипом. Эта модель определяет аддитивность как несинергетическое комбинированное взаимодействие, при котором поверхность матрицы комбинированной дозы должна быть неотличима от любого лекарственного средства, скрещенного с самим собой. Расчет аддитивности:

$$I_{\text{Loewe}} \text{ который удовлетворяет } (X/X_I) + (Y/Y_I) = 1$$

где X_I и Y_I - эффективные концентрации отдельного агента для наблюдаемого комбинированного эффекта I . Например, если 50%-ное ингибирование достигается отдельно 1 мМ лекарственного средства А или 1 мМ лекарственного средства В, то комбинация 0,5 мМ А и 0,5 мМ В также должна ингибировать на 50%.

Балл Синергии

[0426] Чтобы измерить комбинированные эффекты, превышающие Аддитивность Леве, была разработана скалярная мера для характеристики силы синергетического взаимодействия, получившая название Балл Синергии. Балл Синергии рассчитывалась как:

$$\text{Балл Синергии} = \log f_X \log f_Y \sum \max(0, I_{\text{data}})(I_{\text{data}} - I_{\text{Loewe}})$$

[0427] Частичное ингибирование для каждой точки компонента агента и комбинации в матрице рассчитывали относительно медианы всех контрольных лунок, обработанных несущей средой. Уравнение Балла Синергии интегрирует экспериментально наблюдаемый объем активности в каждой точке матрицы, превышающий поверхность модели, полученную численно на основе активности компонентов агентов с использованием модели Леве для аддитивности. Дополнительные члены в уравнении Балла Синергии (см. выше) использовались для нормализации различных факторов разведения, используемых для отдельных агентов, и для обеспечения возможности сравнения оценок синергии в

течение всего эксперимента. Включение стробирования положительного ингибирования или множителя I_{data} устраняет шум, близкий к нулевому уровню эффекта, и смещения приводят к синергетическим взаимодействиям, которые происходят при высоких уровнях активности.

[0428] Изменение эффективности оценивалось с помощью изоболограммы, которая демонстрирует, насколько меньше лекарственного средства требуется в комбинации для достижения желаемого уровня эффекта по сравнению с дозами одного агента, необходимыми для достижения этого эффекта. Изоболограмма была построена путем определения локуса концентраций, которые соответствуют пересечению указанного уровня ингибирования. Это было сделано путем нахождения точки пересечения для каждой концентрации отдельного агента в матрице доз с концентрациями другого отдельного агента. Практически каждую вертикальную концентрацию C_Y удерживали фиксированной, в то время как алгоритм деления пополам использовался для определения горизонтальной концентрации C_X в сочетании с той вертикальной дозой, которая давала выбранный уровень эффекта на поверхности ответа $Z(C_X, C_Y)$. Эти концентрации затем были соединены линейной интерполяцией для создания изображения изоболограммы. Для синергетических взаимодействий контур изоболограммы опускается ниже порога аддитивности и приближается к источнику, а антагонистическое взаимодействие будет лежать выше порога аддитивности. Планки погрешностей представляют собой неопределенность, возникающую из отдельных точек данных, используемых для создания изоболограммы. Неопределенность для каждой точки пересечения оценивалась по ошибкам отклика с использованием деления пополам, чтобы найти концентрации, где $Z - \sigma_Z(C_X, C_Y)$ и $Z + \sigma_Z(C_X, C_Y)$ пересекают I_{cut} , где σ_Z - стандартное отклонение остаточной ошибки на шкале эффекта.

[0429] Баллы синергии для тестируемых комбинаций представлены ниже в Таблице 2.

[0430] В конкретных вариантах выполнения изобретения Балл Синергии, равный 0, является дополнительным результатом. В конкретных вариантах выполнения изобретения Балл Синергии от 0 до 2 может рассматриваться как Аддитивный или чуть выше Аддитивного. В конкретных вариантах выполнения изобретения чем выше значение Балла Синергии, тем сильнее синергетический результат для двух агентов.

Таблица 2:

	DLBCL-GCB							DLBCL-ABC
	DB	DOHH-2	HT	NU-DHL-1	Pfeiffer	SU-DHL-10	OCI-Ly19	OCI-Ly3
Соединение I+Ибрутиниб	0,39	34,70	9,94	10,40	30,10	20,70	1,32	0,25

[0431] Как видно из данных, наблюдалась сильная широта активности комбинаций соединения I с ибрутинибом в клеточных линиях GCB-DLBCL. Наблюдался сильный синергизм для ибрутиниба в клеточной линии DOHH-2.

[0432] Приведенные выше примеры предоставлены для того, чтобы дать специалистам в данной области техники полное раскрытие и описание того, как создавать и использовать заявленные варианты выполнения изобретения, и не предназначены для ограничения объема того, что раскрыто в данном документе. Подразумевается, что модификации, очевидные для специалистов в данной области техники, входят в объем последующей формулы изобретения.

Пример 3: Исследование Комбинации Ингибитора PI3K и Ибрутиниба у Пациентов с Хроническим Лимфоцитарным Лейкозом (CLL)

[0433] Целью этого исследования является оценка безопасности и эффективности Соединения I, II, III или IV (три дозы: 60 мг, 120 мг и 150 мг/день) и ибрутиниба у пациентов с CLL.

[0434] Первичные Критерии Оценки: Определение Приемлемых Побочных Эффектов, Связанных с Лечением [Временные Рамки: 6 месяцев терапии]. Определение частоты нежелательных явлений, любых потенциальных отклонений в лабораторных результатах и любых ограничивающих дозу токсических эффектов.

[0435] Вторичные Критерии Оценки: Результирующий Уровень Ответа [Временные Рамки: Вплоть до 1 года]. Результирующий уровень ответа (ORR) у пациентов с CLL, получавших комбинацию Соединения I, II, III или IV и ибрутиниба.

Группы	Назначенные Вмешательства
Эксперимент: ибрутиниб + Соединение I, II, III или IV	Ингибитор PI3K: Соединение I, II, III или IV

Группы	Назначенные Вмешательства
Пероральная суточная доза ибрутиниба - 420 мг, 280 мг или 140 мг	Один раз в день пероральный агент Ибрутиниб
Пероральная суточная доза Соединения I, II, III или IV - 60 мг	Один раз в день пероральный агент
Эксперимент: ибрутиниб + соединение I, II, III или IV	Ингибитор PI3K: Соединение I, II, III или IV
Пероральная суточная доза ибрутиниба - 420 мг, 280 мг или 140 мг	Один раз в день пероральный агент Ибрутиниб
Пероральная суточная доза Соединения I, II, III или IV -120 мг	Один раз в день пероральный агент
Эксперимент: ибрутиниб + Соединение I, II, III или IV	Ингибитор PI3K: Соединение I, II, III или IV
Пероральная суточная доза ибрутиниба - 420 мг, 280 мг или 140 мг	Один раз в день пероральный агент Ибрутиниб
Пероральная суточная доза Соединения I, II, III или IV - 150 мг	Один раз в день пероральный агент

[0436] Пациенты не должны были подвергаться воздействию соединений до включения в исследование. Пациенты не должны получать лечение от рака в течение 2 недель после начала исследования. Лечение включает использование химиотерапии, гемопоэтических факторов роста и биологической терапии, такой как моноклональные антитела. Пациенты должны избавиться от всех токсических эффектов (до 0 или 1 степени), связанных с предыдущим лечением. Все субъекты оцениваются на безопасность, и все образцы крови для фармакокинетического анализа собираются в соответствии с графиком. Все исследования проводятся с одобрения институционального комитета по этике и согласия пациентов.

[0437] Дозы соединений могут быть сохранены или изменены с учетом токсичности на основании оценок, указанных ниже. Лечение повторяют каждые 28 дней при отсутствии неприемлемой токсичности. Токсичность, ограничивающая дозу, определяется в соответствии с определениями и стандартами, установленными Общей Терминологией для Нежелательных Явлений (СТСАЕ) Национального Института Рака (NCI), Версия 3.0 (9 августа 2006 г.).

[0438] Отбор Проб Крови Серийную кровь берут путем прямой пункции вены до и после введения соединения. Образцы венозной крови (5 мл) для определения концентраций в

сыворотке берут за около 10 минут до дозирования и приблизительно в следующие моменты времени после дозирования: дни 1, 8 и 15. Каждый образец сыворотки разделяется на две аликвоты. Все образцы сыворотки хранятся при -20°C . Образцы сыворотки поставляются на сухом льду.

[0439] Фармакокинетика: Пациенты подвергаются сбору образцов плазмы/сыворотки для фармакокинетической оценки перед началом лечения и на 1, 8 и 15 дни. Фармакокинетические параметры рассчитываются независимыми от модели методами на компьютерной системе Digital Equipment Corporation VAX 8600 с использованием последней версии программного обеспечения BIOAVL. Определяются следующие фармакокинетические параметры: пиковая концентрация в сыворотке ($C_{\max}$); время достижения максимальной концентрации в сыворотке ($t_{\max}$); площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) от нулевого момента времени до момента последнего взятия пробы крови (AUC_{0-72}), рассчитанная с использованием линейного правила трапеций; и конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанный из константы скорости выведения. Константа скорости выведения оценивается линейной регрессией последовательных точек данных в конечной линейной области лог-линейного графика зависимости концентрации от времени. Среднее, стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV) фармакокинетических параметров рассчитываются для каждого лечения. Рассчитывают соотношение средних значений параметра (консервированный состав/неконсервированный состав).

[0440] Ответ Пациента на комбинированную терапию: ответ пациента оценивается с помощью визуализации с помощью рентгена, компьютерной томографии и МРТ, и визуализация выполняется до начала исследования и в конце первого цикла, с дополнительным сканированием каждые четыре недели или в конец последующих циклов. Методы визуализации выбираются на основе типа рака и осуществимости/доступности, и один и тот же метод визуализации используется для аналогичных типов рака, а также на протяжении всего курса исследования каждого пациента. Реакцию пациента также оценивают с помощью общего количества клеток крови и/или биопсии костного мозга. Частота ответов определяется с использованием критериев RECIST. (Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2000 Feb 2; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). После завершения исследуемого лечения за пациентами периодически наблюдают в течение 4 недель.

Пример 4: Исследование Комбинации ингибитора PI3K и BGB-3111 у Пациентов с рефрактерной рецидивирующей диффузной крупно В-клеточной лимфомой (r/r DLBCL)

[0441] Целью этого исследования является оценка безопасности и эффективности Соединения I, II, III или IV (три дозы: 30 мг, 45 мг и 60 мг/день) и BGB-3111 у пациентов с г/г DLBCL.

[0442] Первичные Критерии Оценки: Определение Приемлемых Побочных Эффектов, Связанных с Лечением [Временные Рамки: 6 месяцев терапии]. Определение частоты нежелательных явлений, любых потенциальных отклонений в лабораторных результатах и любых ограничивающих дозу токсических эффектов.

[0443] Вторичные Критерии Оценки: Результирующий Уровень Ответа [Временные Рамки: Вплоть до 1 года]. Результирующий Уровень Ответа (ORR) у пациентов с г/г DLBCL, получавших комбинацию Соединения I, II, III или IV и BGB-3111.

Группы	Назначенные Вмешательства
Эксперимент: BGB-3111 + Соединение I, II, III или IV	Ингибитор PI3K: Соединение I, II, III или IV
Пероральная суточная доза BGB-3111 - 160 мг BD или 320 мг QD	Один раз в день пероральный агент BGB-3111
Пероральная суточная доза Соединения I, II, III или IV - 30 мг	Один раз в день пероральный агент
Эксперимент: BGB-3111 + Соединение I, II, III или IV	Ингибитор PI3K: Соединение I, II, III или IV
Пероральная суточная доза BGB-3111 - 160 мг BD или 320 мг QD	Один раз в день пероральный агент BGB-3111
Пероральная суточная доза Соединения I, II, III или IV - 45 мг	Один раз в день пероральный агент
Эксперимент: BGB-3111 + Соединение I, II, III или IV	Ингибитор PI3K: Соединение I, II, III или IV
Пероральная суточная доза BGB-3111 - 160 мг BD или 320 мг QD	Один раз в день пероральный агент BGB-3111
Пероральная суточная доза Соединения I, II, III или IV - 60 мг	Один раз в день пероральный агент

[0444] Пациенты не должны были подвергаться воздействию соединений до включения в исследование. Пациенты не должны получать лечение от рака в течение 2 недель после начала исследования. Лечение включает использование химиотерапии, гемопозитических факторов роста и биологической терапии, такой как моноклональные антитела. Пациенты

должны избавиться от всех токсических эффектов (до 0 или 1 степени), связанных с предыдущим лечением. Все субъекты оцениваются на безопасность, и все образцы крови для фармакокинетического анализа собираются в соответствии с графиком. Все исследования проводятся с одобрения институционального комитета по этике и согласия пациентов.

[0445] Дозы соединений могут быть сохранены или изменены с учетом токсичности на основании оценок, указанных ниже. Лечение повторяют каждые 28 дней при отсутствии неприемлемой токсичности. Токсичность, ограничивающая дозу, определяется в соответствии с определениями и стандартами, установленными Общей Терминологией для Нежелательных Явлений (CTCAE) Национального Института Рака (NCI), Версия 3.0 (9 августа 2006 г.).

[0446] Отбор Проб Крови Серийную кровь берут путем прямой пункции вены до и после введения соединения. Образцы венозной крови (5 мл) для определения концентраций в сыворотке берут за около 10 минут до дозирования и приблизительно в следующие моменты времени после дозирования: дни 1, 8 и 15. Каждый образец сыворотки разделяется на две аликвоты. Все образцы сыворотки хранятся при -20°C . Образцы сыворотки поставляются на сухом льду.

[0447] Фармакокинетика: Пациенты подвергаются сбору образцов плазмы/сыворотки для фармакокинетической оценки перед началом лечения и на 1, 8 и 15 дни. Фармакокинетические параметры рассчитываются независимыми от модели методами на компьютерной системе Digital Equipment Corporation VAX 8600 с использованием последней версии программного обеспечения BIOAVL. Определяются следующие фармакокинетические параметры: пиковая концентрация в сыворотке (C_{max}); время достижения максимальной концентрации в сыворотке (t_{max}); площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) от нулевого момента времени до момента последнего взятия пробы крови (AUC_{0-72}), рассчитанная с использованием линейного правила трапеций; и конечный период полувыведения ($t_{1/2}$), рассчитанный из константы скорости выведения. Константа скорости выведения оценивается линейной регрессией последовательных точек данных в конечной линейной области лог-линейного графика зависимости концентрации от времени. Среднее, стандартное отклонение (SD) и коэффициент вариации (CV) фармакокинетических параметров рассчитываются для каждого лечения. Рассчитывают соотношение средних значений параметра (консервированный состав/неконсервированный состав).

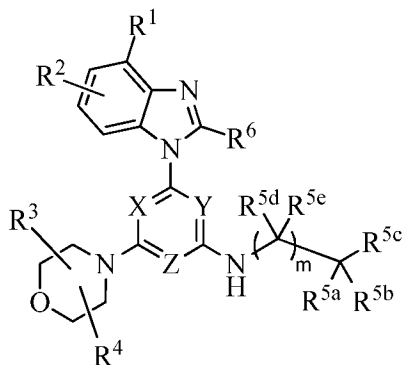
Ответ пациента на комбинированную терапию: ответ пациента оценивается с помощью визуализации с помощью рентгена, компьютерной томографии и МРТ, и

визуализация выполняется до начала исследования и в конце первого цикла, с дополнительным сканированием каждые четыре недели или в конец последующих циклов. Методы визуализации выбираются на основе типа рака и осуществимости/доступности, и один и тот же метод визуализации используется для аналогичных типов рака, а также на протяжении всего курса исследования каждого пациента. Реакцию пациента также оценивают с помощью общего количества клеток крови и/или биопсии костного мозга. Частота ответов определяется с использованием критериев RECIST. (Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 2000 Feb 2; 92(3):205-16; <http://ctep.cancer.gov/forms/TherasseRECISTJNCI.pdf>). После завершения исследуемого лечения за пациентами периодически наблюдают в течение 4 недель.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения или предотвращения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом:

(i) около 30 мг, около 45 мг или около 60 мг соединения Формулы (I);



Формула (I),

или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства; где:

X, Y и Z каждый независимо представляет собой N или CR^X при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; где R^X представляет собой водород или C₁₋₆ алкил;

R¹ и R² каждый независимо представляют собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R^{1a}, -C(O)OR^{1a}, -C(O)NR^{1b}R^{1c}, -C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)OR^{1a}, -OC(O)NR^{1b}R^{1c}, -OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)R^{1a}, -OS(O)₂R^{1a}, -OS(O)NR^{1b}R^{1c}, -OS(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(O)R^{1d}, -NR^{1a}C(O)OR^{1d}, -NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)R^{1d}, -NR^{1a}S(O)₂R^{1d}, -NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}, -NR^{1a}S(O)₂NR^{1b}R^{1c}, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)NR^{1b}R^{1c} или -S(O)₂NR^{1b}R^{1c}; где каждый R^{1a}, R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо представляет собой (i) водород; (ii) C₁₋₆ алкил, C₂₋₆ алкенил, C₂₋₆ алкинил, C₃₋₁₀ циклоалкил, C₆₋₁₄ арил, C₇₋₁₅ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^{1b} и R^{1c} вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

R³ и R⁴ каждый независимо представляет собой водород или C₁₋₆ алкил; или R³ и R⁴ соединены вместе с образованием связи, C₁₋₆ алкилена, C₁₋₆ гетероалкилена, C₂₋₆ алкенилена или C₂₋₆ гетероалкенилена;

R^{5a} представляет собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5c} представляет собой $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14} \text{ арил})$ или $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил;

R^{5d} и R^{5e} каждый независимо представляет собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$;

R^{5f} и R^{5g} каждый независимо представляют собой (a) водород или гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$; или (d) когда имеется один R^{5f} и имеется один R^{5g} , присоединенные к одному и тому же атому углерода, R^{5f} и R^{5g} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_{3-10} циклоалкил или гетероциклил;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, $-S-C_{1-6}$ алкил, $-S(O)-C_{1-6}$ алкил или $-SO_2-C_{1-6}$ алкил;

m равно 0 или 1; и

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

где каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил в $R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^X, R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d}, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5d}, R^{5e}, R^{5f}$ и R^{5g} необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q, где каждый заместитель Q независимо выбирается из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, три или четырьмя заместителями Q^a ; и (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ и $-S(O)_2NR^bR^c$, где каждый R^a, R^b, R^c и R^d независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (iii) R^b и R^c вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ;

где каждый Q^a независимо выбирается из группы, состоящей из (a) оксо, циано, гало и нитро; (b) C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-14} арила, C_{7-15} аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) $-C(O)R^e$, $-C(O)OR^e$, $-C(O)NR^fR^g$, $-C(NR^e)NR^fR^g$, $-OR^e$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)OR^e$, $-OC(O)NR^fR^g$, $-OC(=NR^e)NR^fR^g$, $-OS(O)R^e$, $-OS(O)_2R^e$, $-OS(O)NR^fR^g$, $-OS(O)_2NR^fR^g$, $-NR^fR^g$, $-NR^eC(O)R^h$, $-NR^eC(O)OR^h$, $-NR^eC(O)NR^fR^g$, $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)R^h$, $-NR^eS(O)_2R^h$, $-NR^eS(O)NR^fR^g$, $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$, $-SR^e$, $-S(O)R^e$, $-S(O)_2R^e$, $-S(O)NR^fR^g$ и $-S(O)_2NR^fR^g$; где каждый R^e, R^f, R^g и R^h независимо представляет собой (i) водород; (ii) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R^f и R^g вместе с атомом N, к которому они присоединены, образуют гетероциклил;

где два заместителя Q, которые расположены рядом друг с другом, необязательно образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; и

(ii) около 160 мг или около 320 мг BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли,

где соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в день.

2. Способ по п. 1, в котором R^{5b} представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил или гетероарил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

3. Способ по п. 1, в котором каждый из R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой (a) гало; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OR^{1a}$, $-OC(O)R^{1a}$, $-OC(O)OR^{1a}$, $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)R^{1a}$, $-OS(O)_2R^{1a}$, $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$, $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$, $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$, $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$, $-SR^{1a}$, $-S(O)R^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ или $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$.

4. Способ по п. 3, в котором каждый из R^{5a} и R^{5b} представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя гало.

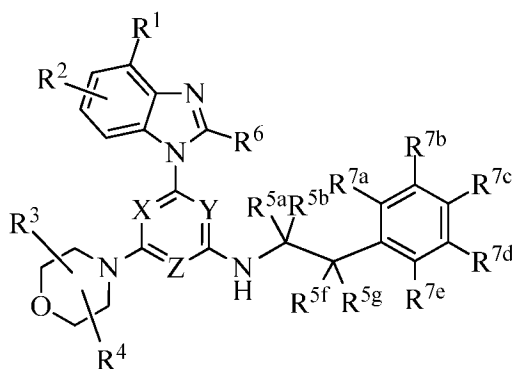
5. Способ по любому из пп. 1-4, в котором n равно 1.

6. Способ по любому из пп. 1-5, в котором каждый из R^{5f} и R^{5g} представляет собой водород.

7. Способ по любому из пп. 1-4, в котором n равно 0.

8. Способ по любому из пп. 1-7, в котором m равно 0.

9. Способ по любому из пп. 1-8, в котором соединение Формулы (I) имеет Формулу (XI):



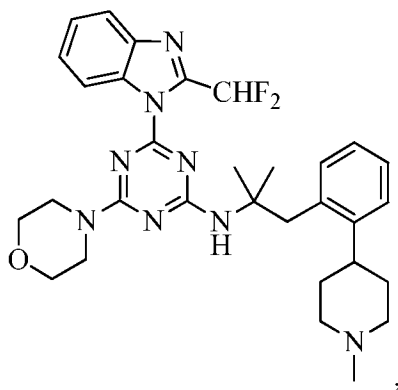
Формула (XI),

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, гидрат или пролекарство; в которой:

R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} каждый независимо представляет собой (a) водород, циано, гало или нитро; (b) C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-10} циклоалкил, C_{6-14} арил, C_{7-15} аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a ; или (c) $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)NR^bR^c$, $-C(NR^a)NR^bR^c$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)OR^a$, $-OC(O)NR^bR^c$, $-OC(=NR^a)NR^bR^c$, $-OS(O)R^a$, $-OS(O)_2R^a$, $-OS(O)NR^bR^c$, $-OS(O)_2NR^bR^c$, $-NR^bR^c$, $-NR^aC(O)R^d$, $-NR^aC(O)OR^d$, $-NR^aC(O)NR^bR^c$, $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)R^d$, $-NR^aS(O)_2R^d$, $-NR^aS(O)NR^bR^c$, $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$, $-SR^a$, $-S(O)R^a$, $-S(O)_2R^a$, $-S(O)NR^bR^c$ или $-S(O)_2NR^bR^c$; или

два из R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{7d} и R^{7e} , которые расположены рядом друг с другом, образуют C_{3-10} циклоалкенил, C_{6-14} арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q^a .

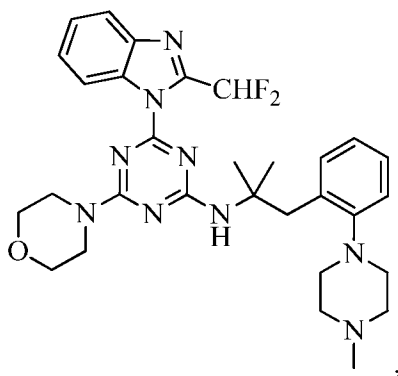
10. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение Формулы (I) представляет собой Соединение I:



Соединение I

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

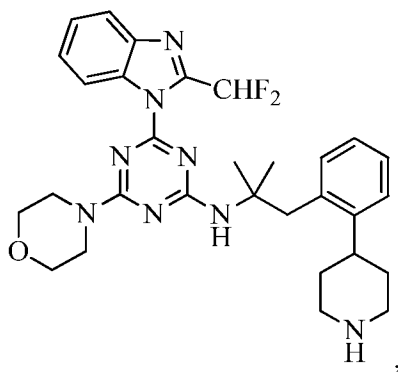
11. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение Формулы (I) представляет собой Соединение II:



Соединение II

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

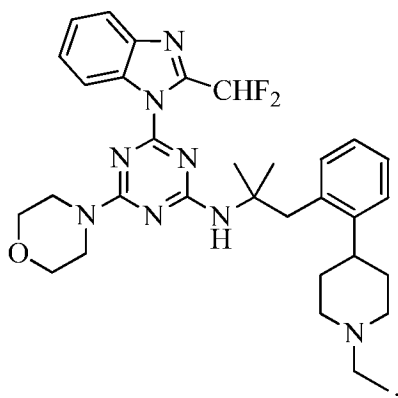
12. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение Формулы (I) представляет собой Соединение III:



Соединение III

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

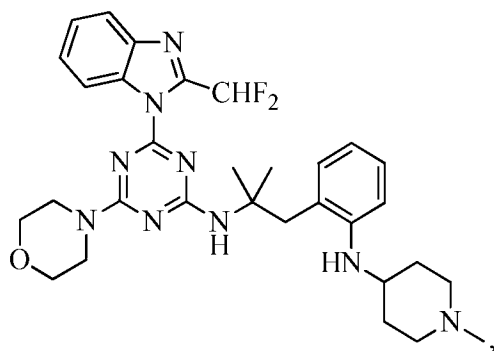
13. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение Формулы (I) представляет собой Соединение IV:



Соединение IV

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

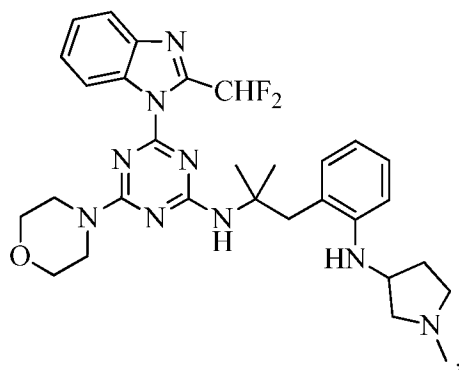
14. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение Формулы (I) представляет собой Соединение V:



Соединение V

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

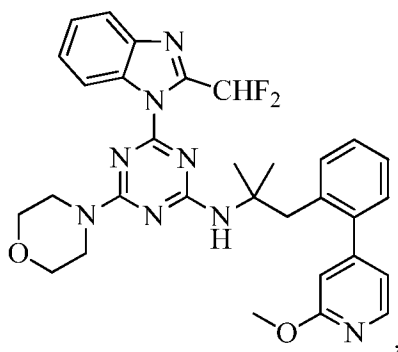
15. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение Формулы (I) представляет собой Соединение VI:



Соединение VI

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

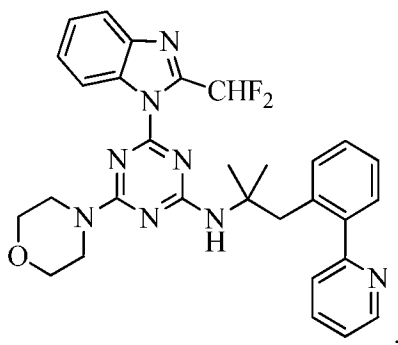
16. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение Формулы (I) представляет собой Соединение VII:



Соединение VII

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

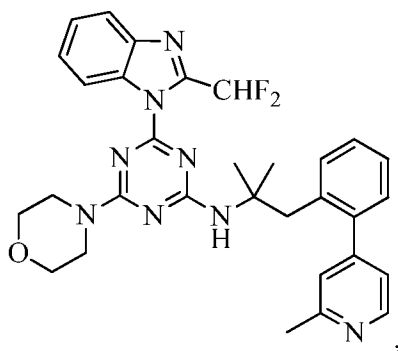
17. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение Формулы (I) представляет собой Соединение VIII:



Соединение VIII

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

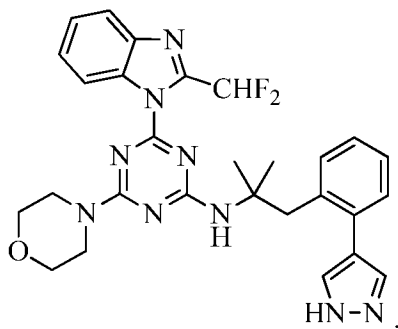
18. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение Формулы (I) представляет собой Соединение IX:



Соединение IX

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

19. Способ по любому из пп. 1-9, в котором соединение Формулы (I) представляет собой Соединение X:



Соединение X

его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство.

20. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

21. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.

22. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) с высоким риском, малую лимфоцитарную лимфому (SLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) с высоким риском, фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупно В-клеточную

лимфому (DLBCL), лимфому из мантийных клеток (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную лимфому экстранодальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны, лимфому Беркитта, не-Беркиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, предшественник В-лимфобластной лимфомы, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, миелому плазматических клеток, плазмоцитому, средостенную (тимическую) крупно В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупно В-клеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

23. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому.

24. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рак представляет собой неходжкинскую лимфому диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL).

25. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором рак представляет собой рефрактерную рецидивирующую диффузную крупно В-клеточную лимфому (r/r DLBCL).

26. Способ по п. 24 или 25, в котором диффузная крупно В-клеточная лимфома представляет собой активированную В-клеточную (ABC DLBCL) или В-клеточную зародышевого центра (GCB DLBCL).

27. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором субъекту вводят около 30 мг соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

28. Способ по любому из пп. 1-26, в котором субъекту вводят около 45 мг соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

29. Способ по любому из пп. 1-26, в котором субъекту вводят около 60 мг соединения Формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров или изотопного варианта; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства.
30. Способ по любому из пп. 1-29, в котором субъекту вводят около 160 мг BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли.
31. Способ по любому из пп. 1-29, в котором субъекту вводят около 320 мг BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли.
32. Способ по любому из пп. 1-31, в котором субъекту вводят BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль один раз в день или два раза в день.
33. Способ по любому из пп. 1-31, в котором BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту один раз в день.
34. Способ по любому из пп. 1-31, в котором BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль вводят субъекту два раза в день.
35. Способ по любому из пп. 1-31, в котором около 160 мг BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту два раза в день.
36. Способ по любому из пп. 1-31, в котором около 320 мг BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли вводят субъекту один раз в день.
37. Способ по любому из пп. 1-36, в котором соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно, приблизительно одновременно или последовательно в любом порядке.
38. Способ по любому из пп. 1-36, в котором соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и

BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль вводят одновременно или приблизительно одновременно.

39. Способ по любому из пп. 1-36, в котором соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство и BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль вводят последовательно.

40. Способ по п. 39, в котором соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят перед BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой солью.

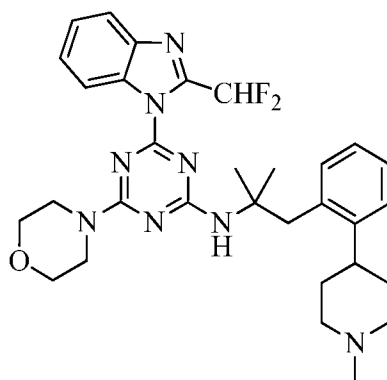
41. Способ по п. 39, в котором соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят после BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой соли.

42. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство составляют в форме таблетки или капсулы.

43. Способ по любому из предшествующих пунктов, в котором BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль составляют в форме таблетки или капсулы.

44. Способ по любому из пп. 1-38, в котором соединение Формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство составляют совместно с BGB-3111 или его фармацевтически приемлемой солью.

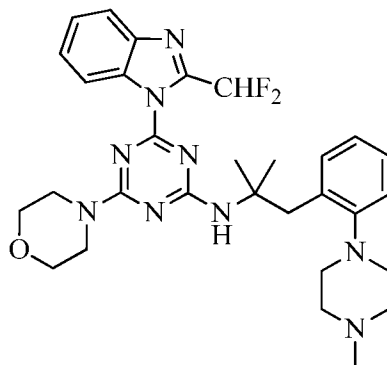
45. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение I:



Соединение I,

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

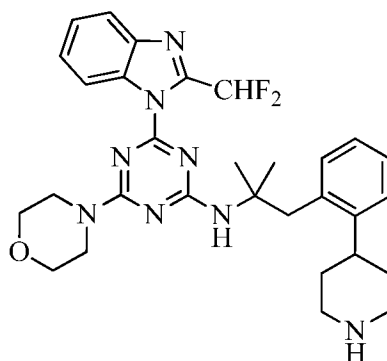
46. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение II:



Соединение II,

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

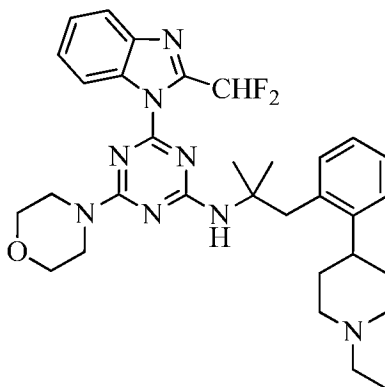
47. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение III:



Соединение III,

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

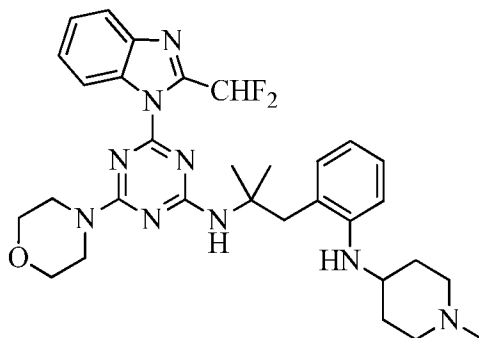
48. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение IV:



Соединение IV,

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

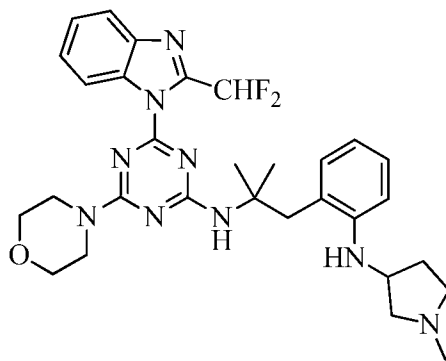
49. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение V:



Соединение V,

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

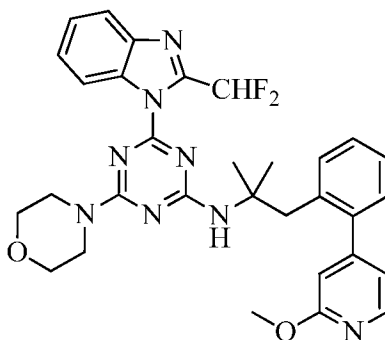
50. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение VI:



Соединение VI,

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

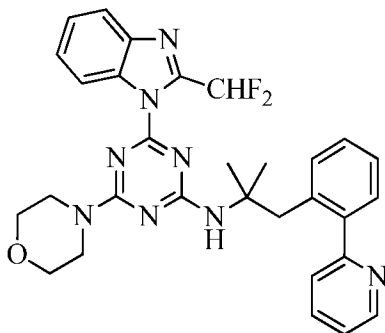
51. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение VII:



Соединение VII,

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

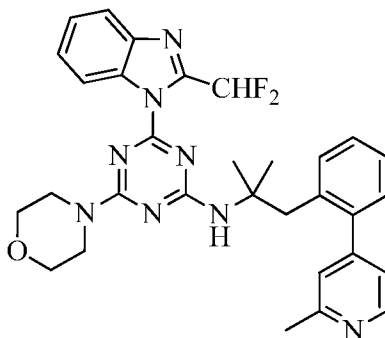
52. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение VIII:



Соединение VIII,

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

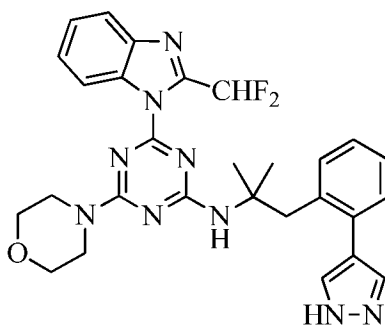
53. Фармацевтическая композиция, содержащая Соединение IX:



Соединение IX,

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

54. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение X:



Соединение X,

или его изотопный вариант; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, гидрат или пролекарство; BGB-3111 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый эксципиент.

55. Способ лечения или предотвращения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества фармацевтической композиции по любому из пп. 45-54.

56. Способ по п. 55, в котором рак представляет собой гематологическое злокачественное новообразование.

57. Способ по п. 55, в котором рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.

58. Способ по п. 55, в котором рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (CML), острый моноцитарный лейкоз (AMoL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL), хронический лимфоцитарный лейкоз (CLL) с высоким риском, малую лимфоцитарную лимфому (SLL), малую лимфоцитарную лимфому (SLL) с высоким риском, фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из мантийных клеток (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, В-клеточную лимфому экстра nodальной маргинальной зоны, В-клеточную лимфому узловой маргинальной зоны, лимфому Беркитта, не-Беркиттовскую В-клеточную лимфому высокой степени, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, предшественник В-лимфобластной лимфомы, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмочитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, миелому плазматических клеток, плазмоцитому, средостенную (тимическую) крупно В-клеточную лимфому, внутрисосудистую крупно В-клеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

59. Способ по п. 55, в котором рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому.

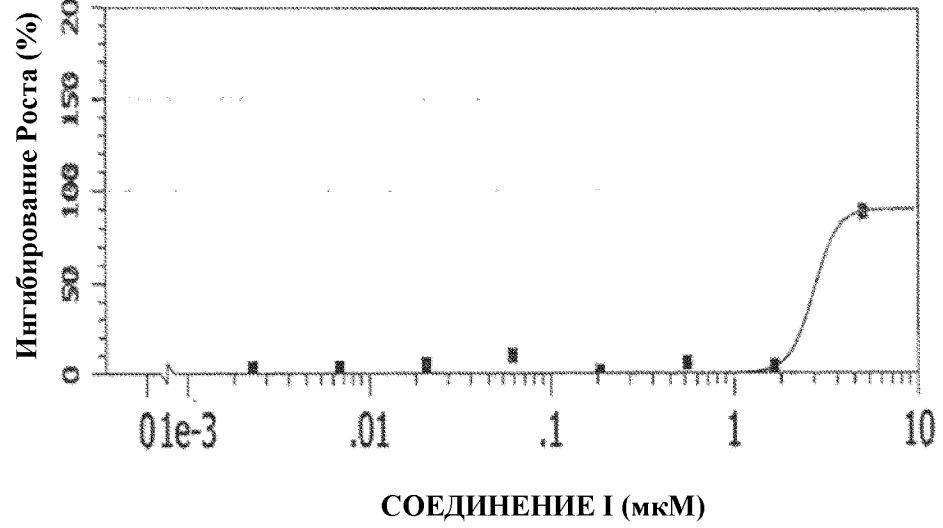
60. Способ по п. 55, в котором рак представляет собой неходжкинскую лимфому диффузную крупно В-клеточную лимфому (DLBCL).

61. Способ по п. 55, в котором рак представляет собой рефрактерную рецидивирующую диффузную крупно В-клеточную лимфому (r/r DLBCL).

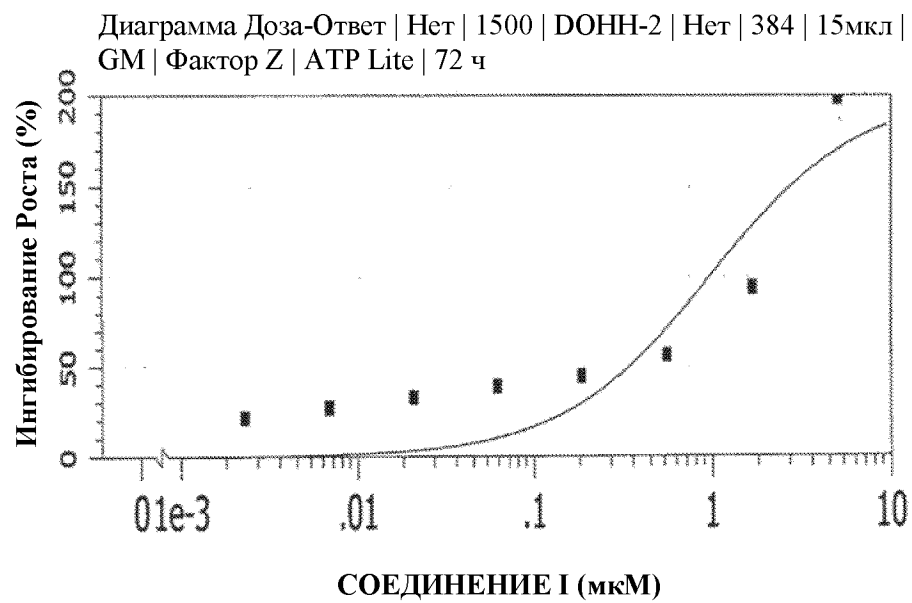
62. Способ по п. 60 или 61, в котором диффузная крупно В-клеточная лимфома относится к активированной В-клеточной (ABC DLBCL) или В-клеточной зародышевого центра (GCB DLBCL).

ФИГ. 1

Диаграмма Доза-Ответ | Нет | 500 | DB | Нет | 384 | 15мкл | GM |
Фактор Z | ATP Lite | 72 ч

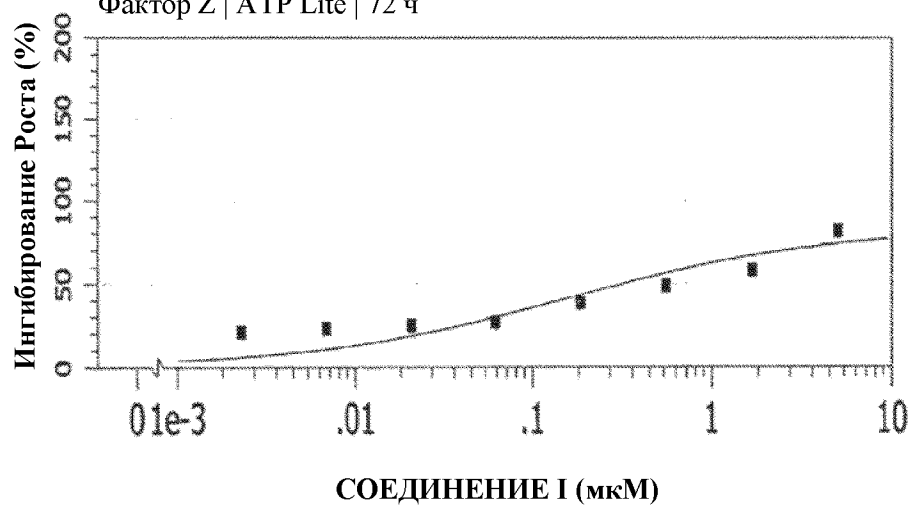


ФИГ. 2

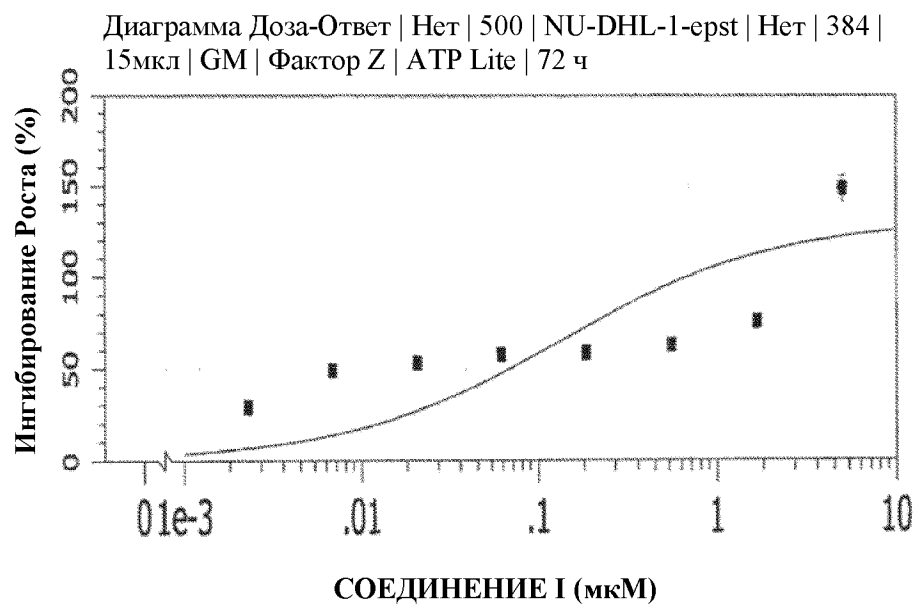


ФИГ. 3

Диаграмма Доза-Ответ | Нет | 500 | НТ | Нет | 384 | 15мкл | GM |
Фактор Z | ATP Lite | 72 ч

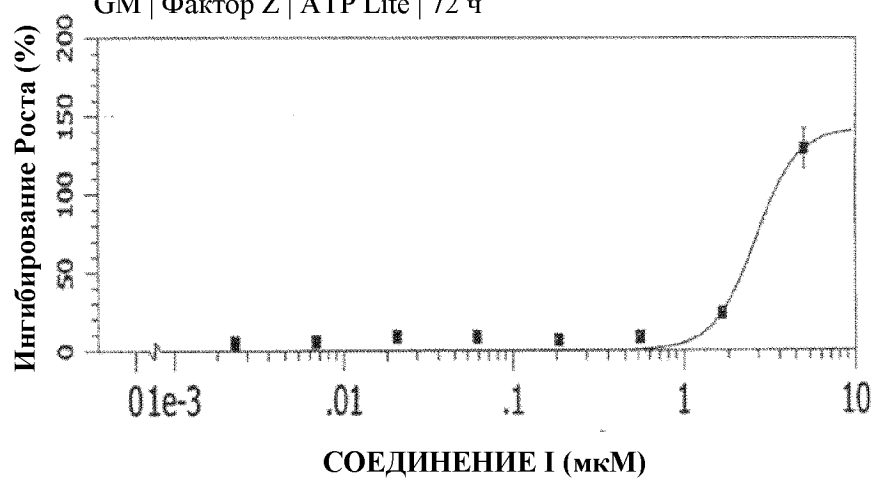


ФИГ. 4

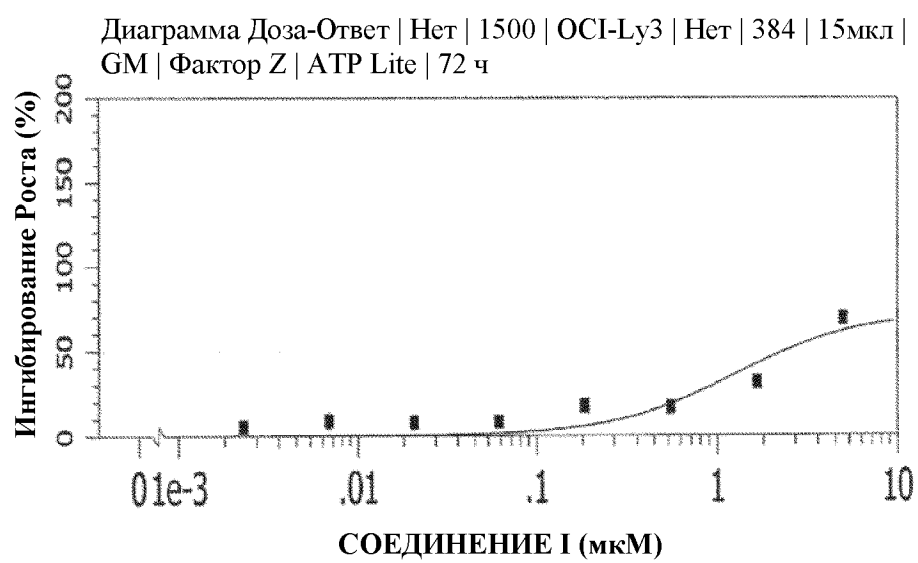


ФИГ. 5

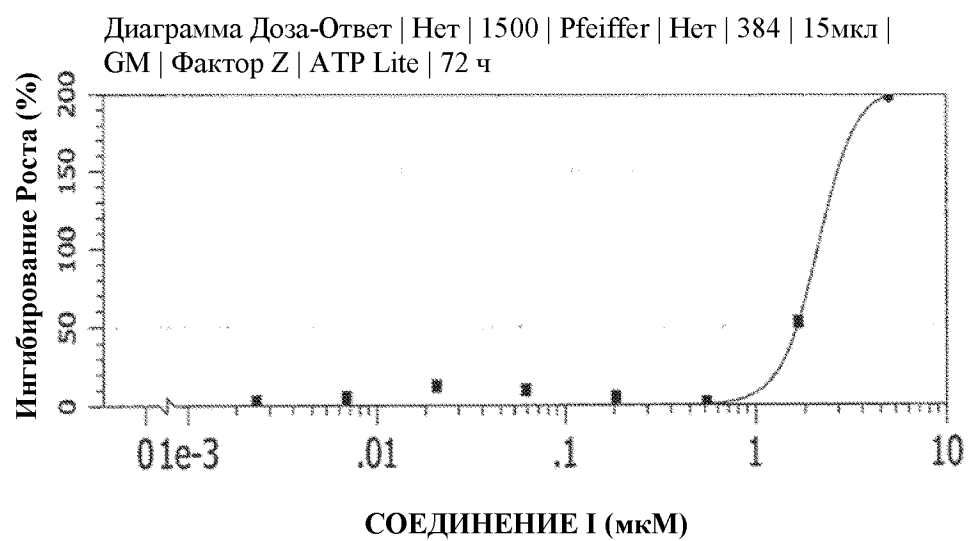
Диаграмма Доза-Ответ | Нет | 500 | OSI-Ly19 | Нет | 384 | 15мкл |
GM | Фактор Z | ATP Lite | 72 ч



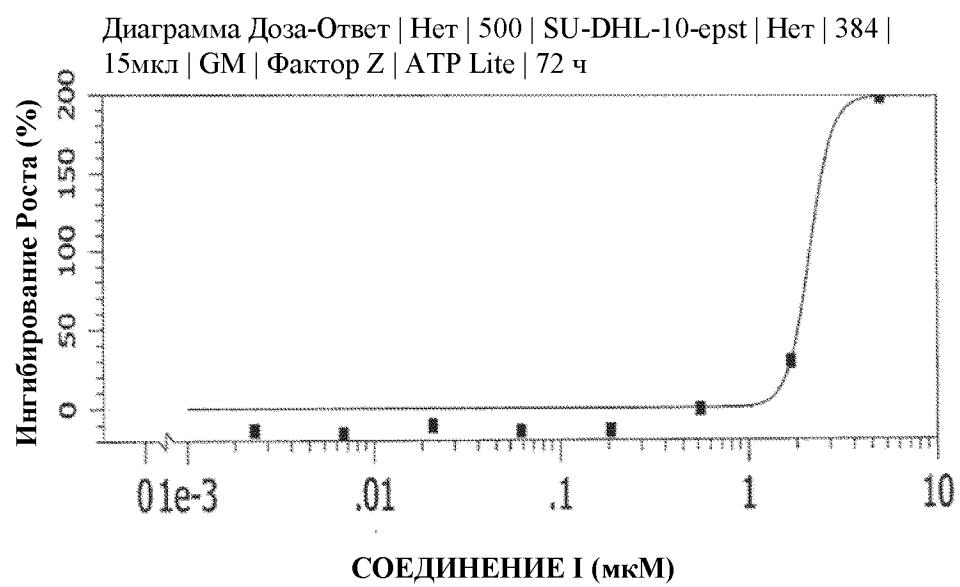
ФИГ. 6



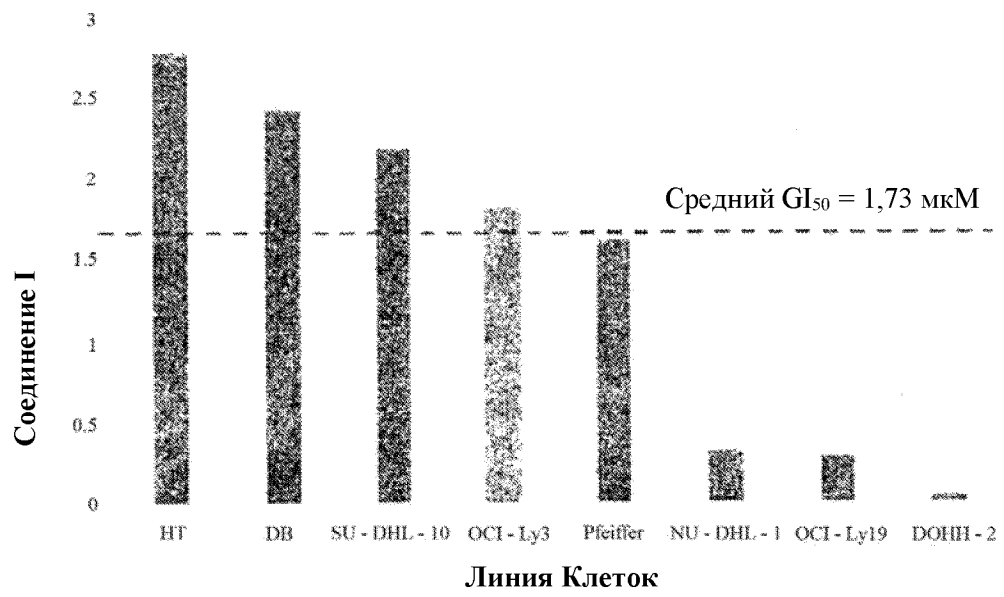
ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10

