

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202190362** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2021.07.16

(51) Int. Cl. *A61K 31/5375* (2006.01)  
*A61K 31/5377* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2019.08.13

---

**(54) ЛЕЧЕНИЕ В-КЛЕТОЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ**

---

(31) 62/718,929; 62/775,797; 62/836,511

(72) Изобретатель:

(32) 2018.08.14; 2018.12.05; 2019.04.19

Голд Дэниел П. (US)

(33) US

(74) Представитель:

(86) PCT/US2019/046411

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. (RU)

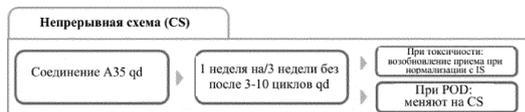
(87) WO 2020/036999 2020.02.20

(71) Заявитель:

МЕЙ ФАРМА, ИНК. (US)

---

(57) В настоящем документе представлены способы лечения рака с использованием ингибитора фосфоинозитид-3-киназы (PI3K). Согласно некоторым вариантам осуществления рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL). Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор PI3K вводят по непрерывной схеме ежедневного введения дозы (CS). Согласно другим вариантам осуществления ингибитор PI3K вводят по прерывистой схеме введения дозы (IS).



202190362

A1

A1

202190362

# ЛЕЧЕНИЕ В-КЛЕТОЧНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

## Описание

### Ссылка на родственные заявки

[0001] Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с находящейся на рассмотрении заявкой на выдачу патента США № 62/718929, поданной 14 августа 2018 года, находящейся на рассмотрении заявкой на выдачу патента США № 62/775797, поданной 5 декабря 2018 года, и находящейся на рассмотрении заявкой на выдачу патента США № 62/836511, поданной 19 апреля 2019 года; при этом раскрытие каждой из находящихся на рассмотрении заявок считается частью раскрытия настоящей заявки и включено в него посредством ссылки.

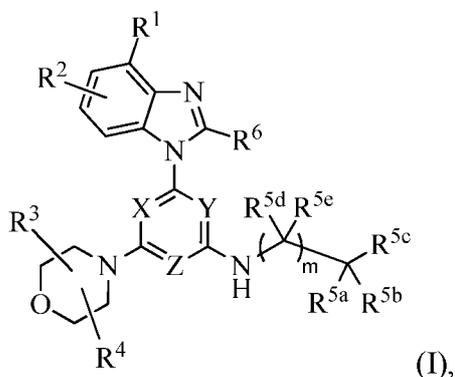
### Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

[0002] Фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) играют ряд ролей в нормальной физиологии тканей, при этом p110 $\alpha$  играет специфическую роль в росте рака, p110 $\beta$  - в образовании тромба, опосредованном интегрином  $\alpha$ п $\beta$ 3, а p110 $\gamma$  - в воспалении, ревматоидном артрите и других состояниях хронического воспаления. Ингибиторы PI3K обладают терапевтическим потенциалом при лечении различных пролиферативных заболеваний, в том числе рака.

### Краткое раскрытие настоящего изобретения

[0003] Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описывается способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной фармацевтической композиции, состоящей из:

(i) около 30 мг, около 60 мг, около 120 мг или около 180 мг соединения формулы (I):



или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата;

при этом

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>X</sup>, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; при этом R<sup>X</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>; при этом каждый R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил;

каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> соединяются вместе с образованием связи, C<sub>1-6</sub>алкилена, C<sub>1-6</sub>гетероалкилена, C<sub>2-6</sub>алкенилена или C<sub>2-6</sub>гетероалкенилена;

R<sup>5a</sup> представляет собой (a) водород или галоген; (b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>;

R<sup>5b</sup> представляет собой (a) галоген; (b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>;

R<sup>5c</sup> представляет собой -(CR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>)<sub>n</sub>-(C<sub>6-14</sub>арил) или -(CR<sup>5f</sup>R<sup>5g</sup>)<sub>n</sub>-гетероарил;

каждый R<sup>5d</sup> и R<sup>5e</sup> независимо представляет собой (a) водород или галоген; (b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

каждый  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо представляет собой (a) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; или (d) если один раз встречающийся  $R^{5f}$  и один раз встречающийся  $R^{5g}$  присоединяются к одному и тому же атому углерода, то  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, 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 равняется 0 или 1; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом 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 или четырьмя заместителями Q, при этом каждый заместитель Q независимо выбран из (a) оксо, циано, галогена 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, 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  $-S(O)_2NR^bR^c$ , при этом 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

присоединяются, образуют гетероцикл, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>;

при этом каждый Q<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C<sub>1-6</sub>-алкила, C<sub>2-6</sub>-алкенила, C<sub>2-6</sub>-алкинила, C<sub>3-10</sub>-циклоалкила, C<sub>6-14</sub>-арила, C<sub>7-15</sub>-аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> и -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; при этом каждый R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>-циклоалкил, C<sub>6-14</sub>-арил, C<sub>7-15</sub>-аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R<sup>f</sup> и R<sup>g</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероцикл; и (ii) одного или более фармацевтически приемлемых носителей.

**[0004]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят около 60 мг соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

**[0005]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту ежедневно.

**[0006]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

**[0007]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки.

**[0008]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, субъекту вводят около 60 мг/сутки соединения формулы (I) его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

**[0009]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении 28-суточного цикла.

**[0010]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере одного 28-суточного цикла.

**[0011]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере двух 28-суточных циклов.

**[0012]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении периода до около 7 суток.

**[0013]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, сутки, в которые вводят соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарства, прерываются.

**[0014]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении около 7 суток подряд в 28-суточном цикле.

**[0015]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, способ включает прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки

на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле.

**[0016]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

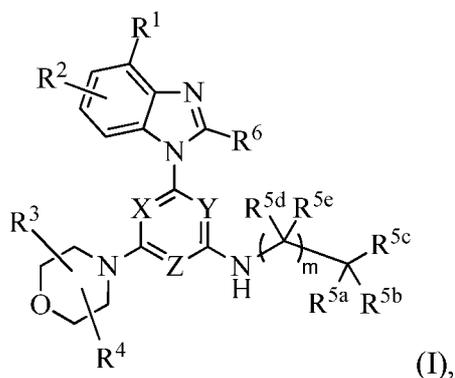
**[0017]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, способ включает непрерывную схему ежедневного введения дозы (CS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 28 суток подряд в 28-суточном цикле.

**[0018]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере двух 28-суточных циклов CS.

**[0019]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в неделю после по меньшей мере двух 28-суточных циклов CS до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

**[0020]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, способ дополнительно включает IS, включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле после по меньшей мере двух 28-суточных циклов CS.

**[0021]** Согласно другому аспекту в настоящем документе представлен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата;

при этом

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>X</sup>, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; при этом R<sup>X</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-алкил;

каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>; при этом каждый R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероцикл;

каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-алкил; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> соединяются вместе с образованием связи, C<sub>1</sub>-алкилена, C<sub>1-6</sub>гетероалкилена, C<sub>2</sub>-алкенилена или C<sub>2-6</sub>гетероалкенилена;

R<sup>5a</sup> представляет собой (a) водород или галоген; (b) C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>;

$R^{5b}$  представляет собой (а) галоген; (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;

каждый  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

каждый  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; или (d) если один раз встречающийся  $R^{5f}$  и один раз встречающийся  $R^{5g}$  присоединяются к одному и тому же атому углерода, то  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, 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;

$m$  равняется 0 или 1; и

$n$  равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом 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 или четырьмя заместителями  $Q$ , при этом каждый заместитель  $Q$  независимо выбран из (а) оксо, циано, галогена 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 или гетероциклила;

14арила, C<sub>7-15</sub>аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>; и (c) –C(O)R<sup>a</sup>, –C(O)OR<sup>a</sup>, –C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –OR<sup>a</sup>, –OC(O)R<sup>a</sup>, –OC(O)OR<sup>a</sup>, –OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –OS(O)R<sup>a</sup>, –OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, –OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –SR<sup>a</sup>, –S(O)R<sup>a</sup>, –S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, –S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> и –S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, при этом каждый R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>; или (iii) R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>;

при этом каждый Q<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из (a) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>6-14</sub>арила, C<sub>7-15</sub>аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) –C(O)R<sup>e</sup>, –C(O)OR<sup>e</sup>, –C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –OR<sup>e</sup>, –OC(O)R<sup>e</sup>, –OC(O)OR<sup>e</sup>, –OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –OS(O)R<sup>e</sup>, –OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, –OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, –NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, –NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, –NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, –NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –SR<sup>e</sup>, –S(O)R<sup>e</sup>, –S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, –S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> и –S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; при этом каждый R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R<sup>f</sup> и R<sup>g</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил; при этом соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода около 7 суток в 28-суточном цикле.

**[0022]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении около 7 суток подряд в 28-суточном цикле.

**[0023]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, способ включает прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его

фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле.

**[0024]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере одного 28-суточного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере трех 28-суточных циклов,

при этом

- (i) первые два 28-суточных цикла включают непрерывную схему ежесуточного введения дозы (CS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении двух 28-суточных циклов; и
- (ii) третий 28-суточный цикл включает прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении только первых 7 суток подряд 28-суточного цикла.

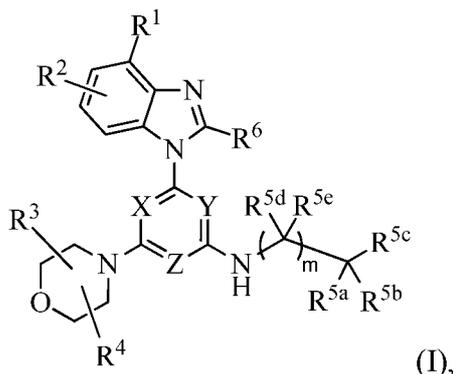
**[0025]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере трех циклов,

при этом

- (i) первые два цикла включают непрерывную схему ежесуточного введения дозы (CS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении двух циклов; и

(ii) последующий(ие) цикл(ы) включает(ют) прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении только первых 7 суток подряд в каждом последующем цикле.

**[0026]** Согласно одному аспекту в настоящем документе представлен способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата;

при этом

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>X</sup>, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; при этом R<sup>X</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>; при этом каждый R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил;

каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> соединяются вместе с образованием связи, C<sub>1-6</sub>алкилена, C<sub>1-6</sub>гетероалкилена, C<sub>2-6</sub>алкенилена или C<sub>2-6</sub>гетероалкенилена;

$R^{5a}$  представляет собой (а) водород или галоген; (б)  $C_{1-6}$ 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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

$R^{5b}$  представляет собой (а) галоген; (б)  $C_{1-6}$ 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  $-(CR^{5f}R^{5g})_n$  ( $C_{6-14}$ арил) или  $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ –гетероарил;

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (б)  $C_{1-6}$ 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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (б)  $C_{1-6}$ 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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; или (д) если один раз встречающийся  $R^{5f}$  и один раз встречающийся  $R^{5g}$  присоединяются к одному и тому же атому углерода, то  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, 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 равняется 0 или 1; и

n равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом 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 или четырьмя заместителями Q, при этом каждый заместитель Q независимо выбран из (a) оксо, циано, галогена 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, 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  $-S(O)_2NR^bR^c$ , при этом 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 присоединяются, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; при этом каждый  $Q^a$  независимо выбран из группы, состоящей из (a) оксо, циано, галогена 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  $-S(O)_2NR^fR^g$ ; при этом 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 присоединяются, образуют гетероциклил, при этом способ включает по меньшей мере три 28-суточных цикла,

при этом

(i) первые два цикла включают непрерывную схему ежесуточного введения дозы (CS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его

фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 28 суток подряд в 28-суточном цикле; и

(ii) третий и последующие циклы включают прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, IS продолжают до прогрессирования заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, при наблюдении прогрессирования заболевания субъекту возобновляют CS. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, CS продолжают до неприемлемой токсичности.

**[0027]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, Т-клетки восстанавливаются и/или восстанавливают популяцию на протяжении 21 суток без лечения.

**[0028]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, регуляторные Т-клетки (TREG) и/или эффекторные Т-клетки восстанавливаются и/или восстанавливают популяцию на протяжении 21 суток без лечения.

**[0029]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, снижается частота случаев по меньшей мере одной токсичности.

**[0030]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, по меньшей мере одна токсичность представляет собой энтероколит, токсичность для кожи, токсичность для печени, токсичность для легких, инфекцию или любую их комбинацию.

**[0031]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, около 60 мг соединения формулы (I) его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства вводят субъекту.

**[0032]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS), пока не произойдет прогрессирование заболевания.

**[0033]** Согласно некоторым и дополнительным вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту ежесуточно по непрерывной схеме ежесуточного введения дозы (CS), после того как происходит прогрессирование заболевания при прерывистой схеме введения дозы (IS).

**[0034]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, миелодиспластический синдром, рефрактерную анемию, рефрактерную анемию с кольцевидными сидеробластами, рефрактерную анемию с избытком бластов, рефрактерную анемию с избытком бластов на стадии трансформации, предлейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз; истинную полицитемию, болезнь Ходжкина, неходжкинскую болезнь, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема; моноклональную гаммапатию неясного генеза, доброкачественную моноклональную гаммапатию, болезнь тяжелых цепей, саркому костей и соединительной ткани, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак надпочечников, рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы, рак гипофиза, рак глаз, рак влагалища, рак вульвы, рак шейки матки, рак матки, рак яичников, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному, гепатобластому, рак желчного пузыря, аденокарциному, холангиокарциному, рак легких, рак яичек, рак предстательной железы, рак полового члена; рак ротовой полости, базальный рак, рак слюнной железы, рак глотки, рак кожи, рак почек, рак мочевого пузыря, миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангио-эндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному или папиллярную аденокарциному.

**[0035]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой лейкоз, лимфому, множественную миелому, саркому, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак надпочечников, рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы, рак гипофиза, рак шейки матки, рак яичников, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак печени, рак легких, рак яичек, рак предстательной железы или рак кожи.

**[0036]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз (СММЛ), хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, болезнь Ходжкина, неходжкинскую болезнь, вялотекущую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, лейкоз плазматических клеток, солитарную плазмоцитому, экстрамедуллярную плазмоцитому, глиому, астроцитому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, олигодендроглиому, неглиальную опухоль, невриному слухового нерва, краниофарингиому, медуллобластому, менингиому, пинеоцитому, пинеобластому, первичную лимфому головного мозга, диффузную злокачественную лимфому, мелкоклеточный рак легкого, крупноклеточную карциному, мелкоклеточный рак легкого или базальноклеточную карциному.

**[0037]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому.

**[0038]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой гематологические рак или злокачественное новообразование.

**[0039]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.

**[0040]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой острый лимфобластный лейкоз (ALL), острый миелогенный лейкоз (AML), хронический миелогенный лейкоз (СМЛ), острый моноцитарный лейкоз (АМоL), хронический лимфоцитарный лейкоз (СLL), хронический лимфоцитарный лейкоз высокого риска (СLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому высокого риска (SLL), фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из мантийных клеток (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, В-клеточный

пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмоцитому, медиастинальную В-крупноклеточную лимфому (вилочковой железы), внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

**[0041]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой неходжкинскую лимфому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

**[0042]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой рецидивную/рефрактерную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (r/r DLBCL).

**[0043]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома является лимфомой из активированной В-клетки (ABC DLBCL) или из В-клетки зародышевого центра (GCB DLBCL).

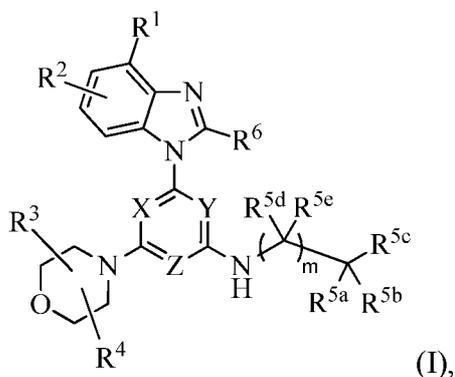
**[0044]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL). Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, FL представляет собой рецидивную/рефрактерную FL. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, FL представляет собой рецидивную/рефрактерную FL после неэффективности по меньшей мере двух предыдущих линий системной терапии у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, FL представляет собой рецидивную/рефрактерную FL после неэффективности по меньшей мере двух предыдущих линий системной терапии у субъекта, при этом системная терапия включает в себя антитело против CD20 и/или химиотерапию с алкилирующим средством или аналогом пурина.

**[0045]** Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта при необходимости этого, при этом для субъекта были неэффективны две или более предыдущих химиотерапий. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта при необходимости этого, при этом для субъекта были неэффективны две или более предыдущих системных химиотерапий. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта при необходимости этого, при этом для субъекта были неэффективны две или более предыдущих системных химиотерапий, при этом каждая системная химиотерапия

выбрана из группы, состоящей из антитела против CD20, алкилирующего химиотерапевтического средства и химиотерапевтического аналога пурина.

**[0046]** Согласно другому аспекту в настоящем документе представлен способ лечения фолликулярной лимфомы (FL), включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной фармацевтической композиции, состоящей из:

(i) соединения формулы (I):



или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата;

при этом

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>X</sup>, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; при этом R<sup>X</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро;

(b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>;

при этом каждый R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил;

каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> соединяются вместе с образованием связи, C<sub>1-6</sub>алкилена, C<sub>1-6</sub>гетероалкилена, C<sub>2-6</sub>алкенилена или C<sub>2-6</sub>гетероалкенилена;

R<sup>5a</sup> представляет собой (a) водород или галоген; (b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -

$C(O)OR^{1a}$ ,  $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OR^{1a}$ ,  $-OC(O)R^{1a}$ ,  $-OC(O)OR^{1a}$ ,  $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OS(O)R^{1a}$ ,  $-OS(O)_2R^{1a}$ ,  $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ,  $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ,  $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ,  $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ,  $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ,  $-SR^{1a}$ ,  $-S(O)R^{1a}$ ,  $-S(O)_2R^{1a}$ ,  $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$  или  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

$R^{5b}$  представляет собой (а) галоген; (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;

каждый  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

каждый  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; или (d) если один раз встречающийся  $R^{5f}$  и один раз встречающийся  $R^{5g}$  присоединяются к одному и тому же атому углерода, то  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, 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;

$m$  равняется 0 или 1; и

$n$  равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом 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 или четырьмя заместителями Q, при этом каждый заместитель Q независимо выбран из (а) оксо, циано, галогена 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, 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  $-S(O)_2NR^bR^c$ , при этом 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 присоединяются, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; при этом каждый  $Q^a$  независимо выбран из группы, состоящей из (а) оксо, циано, галогена 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  $-S(O)_2NR^fR^g$ ; при этом 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 присоединяются, образуют гетероциклил.

**[0047]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе,  $R^{5b}$  представляет собой (а) галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ .

**[0048]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой (a) галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ .

**[0049]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами.

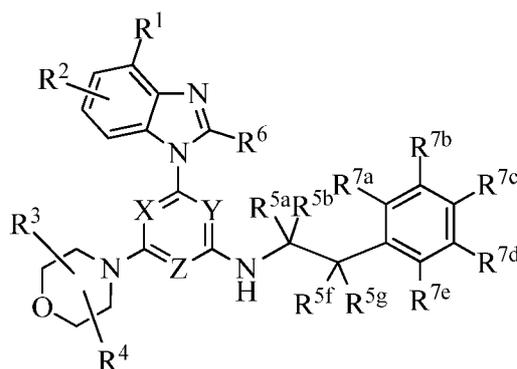
**[0050]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе,  $n$  равняется 1.

**[0051]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, каждый  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  представляет собой водород.

**[0052]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе,  $p$  равняется 0.

**[0053]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе,  $m$  равняется 0.

**[0054]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) характеризуется формулой (XI):



Формула (XI),

или представляет собой его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство; при этом

каждый  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген 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 из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; или (с)  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-C(NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^a$ ,  $-OC(O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)R^a$ ,  $-OS(O)_2R^a$ ,  $-OS(O)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(O)R^d$ ,  $-NR^aC(O)OR^d$ ,  $-NR^aC(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)R^d$ ,  $-NR^aS(O)_2R^d$ ,  $-NR^aS(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)NR^bR^c$  или  $-S(O)_2NR^bR^c$ ; или два из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$ , которые находятся рядом друг с другом, образуют  $C_{3-10}$ циклоалкенил,  $C_{6-14}$ арил, гетероарил или гетероциклил, при этом каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ .

**[0055]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе:

каждый X, Y и Z представляет собой N;

каждый  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой водород;

каждый  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород;

$R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;

$R^{5b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;

$R^{5c}$  представляет собой  $-(CH_2)$ -фенил, при этом  $R^{5c}$  необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q;

каждый  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  представляет собой водород;

$R^6$  представляет собой  $CHF_2$ ;

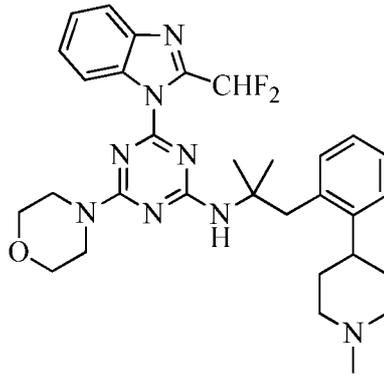
m равняется 0; и

при этом каждый алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, при этом каждый заместитель Q независимо выбран из  $C_{6-14}$ арила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ , при этом гетероарил имеет от 5 до 10 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и гетероциклил имеет от 3 до 15 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N;

при этом каждый  $Q^a$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкилсульфонила и  $-OR^c$ , при этом  $R^c$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

**[0056]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляет собой метил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

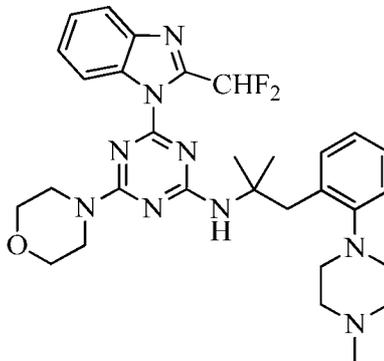
**[0057]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A35:



Соединение A35,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

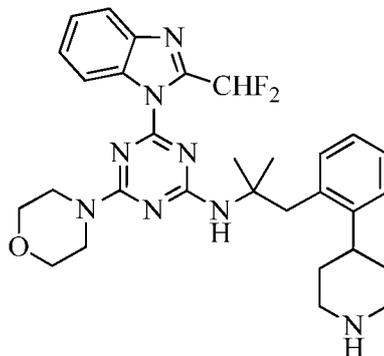
**[0058]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A36:



Соединение A36,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

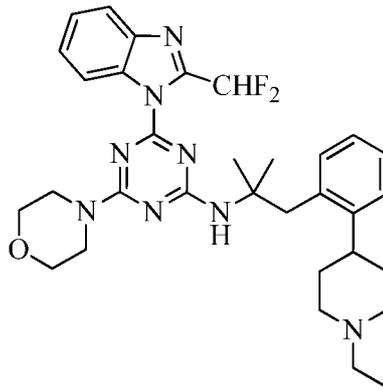
**[0059]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A68:



Соединение A68,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

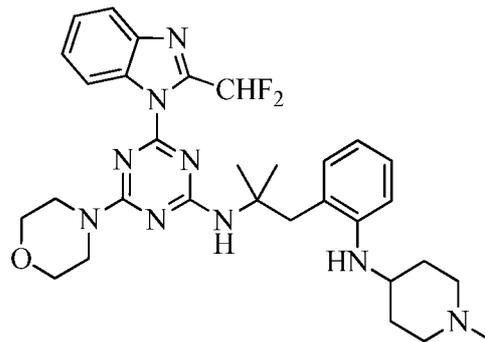
**[0060]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A70:



Соединение A70,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

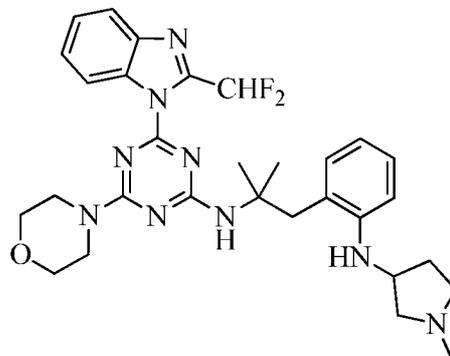
**[0061]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A37:



Соединение A37,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

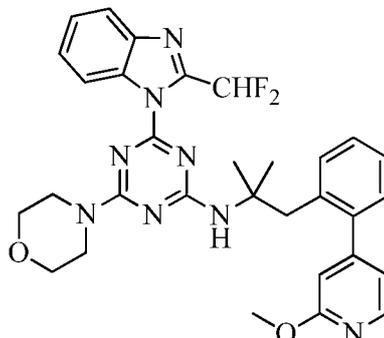
**[0062]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A38:



Соединение A38,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

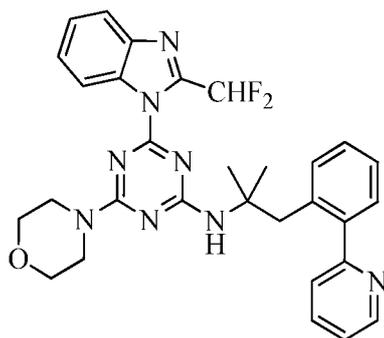
**[0063]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A41:



Соединение A41,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

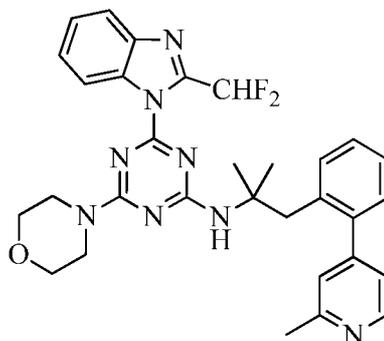
**[0064]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A42:



Соединение A42,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

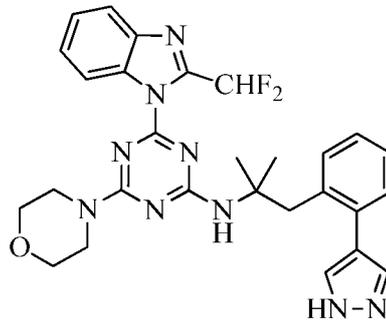
**[0065]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A43:



Соединение A43,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

**[0066]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A44:



Соединение A44,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

**[0067]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту перорально.

**[0068]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство составляют в виде таблетки или капсулы.

#### **Включение посредством ссылки**

**[0069]** Все публикации, патенты и заявки на выдачу патентов, упомянутые в настоящем описании включены в настоящий документ посредством ссылки в той же степени, как если бы было указано, что каждая отдельная публикация, патент или заявка на выдачу патента специально и индивидуально включены посредством ссылки.

#### **Краткое описание графических материалов**

**[0070]** **Фиг. 1A-1B.** Схематические представления схем введения дозы: на **A** изображена непрерывная схема (CS); а на **B** изображена прерывистая схема (IS).

**[0071]** **Фиг. 2.** Графическое представление, демонстрирующее наилучшее изменение по сравнению с исходным уровнем измеряемых поражений для монотерапии соединением

A35 при непрерывной схеме ежедневного введения дозы (CS) или прерывистой схеме введения дозы (IS) у пациентов с фолликулярной лимфомой.

[0072] **Фиг. 3.** Графическое представление, демонстрирующее преимущественное воздействие соединения A35 на опухоль на протяжении 4-часового и 24-часового периода.

[0073] **Фиг.4.** Графическое представление, демонстрирующее преимущественное удерживание соединения A35 по сравнению с идеалисибом в опухолях мышинных В-клеток.

[0074] **Фиг. 5.** Схематическое изображение парадигмы монотерапевтического лечения соединением A35 у пациентов с R/R FL.

[0075] **Фиг. 6А-6В.** Графическое представление прерывистой схемы введения дозы соединения A35 (**А**) по сравнению с парсаклисибом (**В**) для поддержания контроля над заболеванием.

### **Подробное описание настоящего изобретения**

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описываются фармацевтические композиции, содержащие ингибитор PI3K дельта, и способы лечения пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями с помощью ингибитора PI3K. Согласно некоторым вариантам осуществления режимы и схемы введения дозы, описываемые в настоящем документе, снижают токсичности, связанные с ингибиторами PI3K дельта.

[0077] Фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) класса I регулируют многочисленные клеточные функции. PI3K состоят из регуляторных (p85) и каталитических (p110) субъединиц, при этом каталитическая единица состоит из 4 различных изоформ, обозначаемых  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и  $\delta$ . PI3K $\delta$  в основном экспрессируется в лимфоцитах, где она играет ключевую роль в нормальной биологии лимфоцитов, включая пролиферацию, хоминг и выживание. PI3K $\delta$  часто активна при В-клеточных злокачественных новообразованиях и является центральным элементом путей передачи сигнала множественных В-клеточных рецепторов (BCR), которые управляют пролиферацией, выживанием, хомингом и удержанием злокачественных В-клеток в лимфоидной ткани и костном мозге. Низкомолекулярные ингибиторы PI3K дельта (или PI3K $\delta$ ) эффективны для лечения В-клеточных злокачественных новообразований, в том числе хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), фолликулярной лимфомы и других В-клеточных лимфом. Однако в некоторых случаях токсичности, связанные с PI3K $\delta$ , являются тяжелыми и заканчиваются летальным исходом для некоторых пациентов. Токсичности, о которых сообщали при применении ингибиторов PI3K $\delta$  (например, идеаласиба, парсаклисиба (INCB050465),

копанлисиба, дувелисиба, умбралисиба и т. д.), включают в себя без ограничения энтероколит (проявляющийся как диарея/колит), токсичности для кожи (например, сыпь), токсичность для печени (проявляющуюся повышением активности трансаминаз), легочную токсичность (проявляющуюся неинфекционным пневмонитом) и инфекции. Эти токсичности могут быть серьезными и фатальными для некоторых пациентов. Частота, тяжесть и время до начала этих нежелательных явлений (АЕ) варьируют среди ингибиторов РІЗКδ. В некоторых клинических исследованиях РІЗКδ у пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями сообщали об энтероколитах, сыпи и трансамините. В некоторых случаях лимфоцитарные инфильтраты регистрировали в биоптатах, полученных от субъектов с колитом и/или тяжелой кожной сыпью при терапии кортикостероидами, являющейся эффективным подходом к лечению у пациентов, у которых развились диарея и сыпь.

**[0078]** Лучшее понимание патогенеза этих токсичностей может помочь в разработке подходов к снижению их риска. Несколько направлений исследований показали, что некоторые из этих токсичностей связаны с дисфункцией иммунного гомеостаза. Была высказана гипотеза об иммунном механизме энтероколита, связанного с РІЗКδ, на основании наблюдений, которые включали в себя то, что у мышей с генетической инактивацией p110δ развивается подобный аутоиммунному колит; гистопатологические данные пациентов с диареей/колитом, связанными с ингибиторами РІЗКδ, показывают интраэпителиальный лимфоцитоз, указывающий на иммунную реакцию; а некоторые больные с поздним началом диареи/колита, связанных с ингибиторами РІЗКδ, не отвечают на противодиарейную или эмпирическую противомикробную терапию, но могут отвечать на лечение кортикостероидами, что подтверждает иммунный механизм диареи.

**[0079]** Имеются также данные, указывающие на роль пути РІЗК в Т-лимфоцитах, что может объяснять эти иммунные нарушения. Например, у мышей генетическая инактивация p110δ приводит к снижению функции регуляторных Т-клеток (TREG), подмножества популяции Т-клеток. Показали, что TREG играют важную роль в контроле аутоиммунитета. Показали, что у мышей p110δ необходима для выработки и эффективности Т-клеточных ответов на вирусные и бактериальные инфекции. В некоторых случаях ингибирование РІЗКδ приводит к различным опосредованным иммунитетом токсичностям, таким как энтероколит и токсичность для кожи из-за подавления TREG, а также к инфекциям из-за подавления В-клеток и эффекторных Т-клеток. В некоторых случаях используют режимы лечения низкомолекулярными ингибиторами РІЗКδ дельта (или РІЗКδ) по прерывистой схеме введения дозы (IS). Однако в некоторых случаях прогрессирование заболевания наблюдают у субъектов, которых лечат от В-клеточных злокачественных новообразований, в том числе

хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL) и лимфом, низкомолекулярными ингибиторами PI3K $\delta$  (например, парсаклисибом (INCB050465)) в режиме введения дозы IS (см. **фиг. 6B**). Показали, что введение дозы парсаклисиба один раз в неделю приводило к содержаниям в плазме  $> IC_{90}$  в течение 1,5/7 суток (т. е. 32%). Для парсаклисиба содержания в плазме приблизительно равны содержаниям в ткани, и отклонение от целевого значения  $\sim 5$  суток из 7 было недостаточным для поддержания ответа на лечение у большинства пациентов. Согласно некоторым вариантам осуществления способы лечения, а также режимы и схемы введения дозы, описываемые в настоящем документе, обеспечивают эффективное и переносимое лечение рака. Согласно некоторым вариантам осуществления способы лечения, а также режимы и схемы введения дозы, описываемые в настоящем документе, улучшают частоту, тяжесть и время до начала нежелательных явлений (AE), связанных с ингибиторами PI3K дельта. Согласно некоторым вариантам осуществления способы лечения, а также режимы и схемы введения дозы, описываемые в настоящем документе, в том числе режимы введения дозы IS, приводят к частичной или полной ремиссии. Согласно некоторым вариантам осуществления способы лечения, а также режимы и схемы введения дозы, описываемые в настоящем документе, в том числе режимы введения дозы IS (например, одна неделя с введением дозы/три недели без введения дозы), приводят к содержаниям в плазме  $> IC_{90}$  в течение 9/28 суток (т. е. 32%) для соединений, описываемых в настоящем документе. Для соединений, описываемых в настоящем документе (например, для соединения A35), содержания в плазме не дотягивают до содержания в ткани, и предполагают более высокие содержания соединений, описываемых в настоящем документе, в опухоли по сравнению с плазмой (**фиг. 6A**).

### **Определения**

**[0080]** Для облегчения понимания изложенного в настоящем документе раскрытия ниже определяется ряд терминов.

**[0081]** Как правило, номенклатура, используемая в настоящем документе, и лабораторные процедуры в органической химии, медицинской химии и фармакологии, описываемые в настоящем документе, хорошо известны и традиционно используются в уровне техники. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, как правило, имеют то же значение, что обычно известно рядовому специалисту в области, к которой принадлежит настоящее раскрытие. Термин «субъект» относится к животному, в том числе без ограничения к примату (например, человеку), корове, свинье, овце, козе, лошади, собаке, кошке, кролику, крысе или мыши. Термины «субъект» и «больной» используют в настоящем документе взаимозаменяемо в отношении, например,

субъекта-млекопитающего, такого как субъект-человек, согласно одному варианту осуществления в отношении человека.

**[0082]** Термины «лечить», «процесс лечения» и «лечение» означают облегчение или устранение нарушения, заболевания или состояния, или одного или более из симптомов, связанных с нарушением, заболеванием или состоянием; или облегчение, или устранение причины(причин) самого нарушения, заболевания или состояния.

**[0083]** Термины «предупреждать», «процесс предупреждения» и «предупреждение» означает способ сдерживания и/или исключения возможности начала нарушения, заболевания или состояния и/или сопутствующих им симптомов; исключения возможности у субъекта нарушения, заболевания или состояния; или снижения в субъекта риска возможности нарушения, заболевания или состояния.

**[0084]** Термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» означают количество соединения, которое при введении является достаточным для предупреждения развития или облегчения до некоторой степени одного или более симптомов нарушения, заболевания или состояния, подлежащего лечению. Термины «терапевтически эффективное количество» или «эффективное количество» также относятся к количеству соединения, которое является достаточным для индуцирования биологического или медицинского ответа биологической молекулы (например, белка, фермента, РНК или ДНК), клетки, ткани, системы, животного или человека, которую ищет исследователь, ветеринар, врач или клиницист.

**[0085]** Термины «фармацевтически приемлемый носитель», «фармацевтически приемлемое вспомогательное средство», «физиологически приемлемый носитель» или «физиологически приемлемое вспомогательное средство» относится к фармацевтически приемлемым материалу, композиции или среде-носителю, таким как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, растворитель или инкапсулирующий материал. Согласно одному варианту осуществления каждый компонент является «фармацевтически приемлемым» в том смысле, что является совместимым с другими ингредиентами фармацевтического состава и подходящим для применения в контакте с тканью или органом людей и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции, иммуногенности или других проблем или осложнений соразмерно разумному соотношению 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; и *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.

**[0086]** Термин «около» или «приблизительно» означает приемлемую погрешность для конкретного значения, определяемую рядовым специалистом в данной области, что частично зависит от того, как значение измеряют или определяют. Согласно некоторым вариантам осуществления термин «около» или «приблизительно» означает в пределах 1, 2, 3 или 4 стандартных отклонений. Согласно некоторым вариантам осуществления термин «приблизительно» или «около» означает в пределах 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5% или 0,05% данного значения или диапазона.

**[0087]** Термины «активный ингредиент» и «активное вещество» относятся к соединению, которое вводят отдельно или в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными средствами субъекту для лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов нарушения, заболевания или состояния. Используемый в настоящем документе термин «активный ингредиент» и «активное вещество» может означать оптически активный изомер соединения, описываемого в настоящем документе.

**[0088]** Термины «лекарственное средство», «терапевтическое средство» и «химиотерапевтическое средство» относятся к соединению или его фармацевтической композиции, которые вводят субъекту для лечения, предупреждения или облегчения одного или более симптомов нарушения, заболевания или состояния.

**[0089]** Термин «встречающийся в природе» или «нативный» при использовании в связи с биологическими материалами, такими как молекулы нуклеиновых кислот, полипептиды, клетки-хозяева и т. п., относится к материалам, которые находятся в природе и не подвергались манипуляциям человека. Подобным образом, термин «невстречающийся в природе» или «ненативный» относится к материалу, который не находится в природе или который был структурно модифицирован или синтезирован человеком.

**[0090]** Термин «PI3K» относится к фосфоинозитид-3-киназе или ее варианту, которая способна фосфорилировать инозитольное кольцо PI в положении D-3. Термин «вариант PI3K» включает в себя белки, по сути гомологичные нативной PI3K, т. е. белки, имеющие одну или более встречающихся в природе или не встречающихся в природе аминокислотных делеций, вставок или замен (например, производных PI3K, гомологов и фрагментов) по сравнению с аминокислотной последовательностью нативной PI3K. Аминокислотная последовательность варианта PI3K по меньшей мере на около 80% идентична, по меньшей мере на около 90% идентична или по меньшей мере на около 95% идентична нативной PI3K. Примеры PI3K включают в себя без ограничения p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ ,

p110 $\delta$ , p110 $\gamma$ , PI3K-C2 $\alpha$ , PI3K-C2 $\beta$ , PI3K-C2 $\gamma$ , Vps34, mTOR, ATM, ATR и DNA-ПК. 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 делят по меньшей мере на четыре класса. Класс I включает в себя p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\delta$  и p110 $\gamma$ . Класс II включает в себя PI3K-C2 $\alpha$ , PI3K-C2 $\beta$  и PI3K-C2 $\gamma$ . Класс III включает в себя Vps34. Класс IV включает в себя mTOR, ATM, ATR и DNA-ПК. Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой киназу класса I. Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\delta$  или p110 $\gamma$ . Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой PI3K дельта. Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой вариант киназы класса I. Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой мутант p110 $\alpha$ . Примеры мутантов p110 $\alpha$  включают в себя без ограничения R38H, G106V, K111N, K227E, N345K, C420R, P539R, E542K, E545A, E545G, E545K, Q546K, Q546P, E453Q, H710P, I800L, T1025S, M10431, 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). Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой киназу класса II. Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой PI3K-C2 $\alpha$ , PI3K-C2 $\beta$  или PI3K-C2 $\gamma$ . Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой киназу класса III. Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой Vps34. Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой киназу класса IV. Согласно некоторым вариантам осуществления PI3K представляет собой mTOR, ATM, ATR или DNA-ПК.

**[0091]** Термин «изотопный вариант» относится к соединению, которое содержит не встречающуюся в природе пропорцию изотопов одного или более атомов, которые составляют такое соединение. Согласно некоторым вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит не встречающуюся в природе пропорцию одного или более изотопов, в том числе без ограничения водорода ( $^1\text{H}$ ), дейтерия ( $^2\text{H}$ ), трития ( $^3\text{H}$ ), углерода-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерода-12 ( $^{12}\text{C}$ ), углерода-13 ( $^{13}\text{C}$ ), углерода-14 ( $^{14}\text{C}$ ), азота-13 ( $^{13}\text{N}$ ), азота-14 ( $^{14}\text{N}$ ), азота-15 ( $^{15}\text{N}$ ), кислорода-14 ( $^{14}\text{O}$ ), кислорода-15 ( $^{15}\text{O}$ ), кислорода-16 ( $^{16}\text{O}$ ), кислорода-17 ( $^{17}\text{O}$ ), кислорода-18 ( $^{18}\text{O}$ ), фтора-17 ( $^{17}\text{F}$ ), фтора-18 ( $^{18}\text{F}$ ), фосфора-31 ( $^{31}\text{P}$ ), фосфора-32 ( $^{32}\text{P}$ ), фосфора-33 ( $^{33}\text{P}$ ), серы-32 ( $^{32}\text{S}$ ), серы-33 ( $^{33}\text{S}$ ), серы-34 ( $^{34}\text{S}$ ), серы-35 ( $^{35}\text{S}$ ), серы-36 ( $^{36}\text{S}$ ), хлора-35 ( $^{35}\text{Cl}$ ), хлора-36 ( $^{36}\text{Cl}$ ), хлора-37 ( $^{37}\text{Cl}$ ), брома-79 ( $^{79}\text{Br}$ ), брома-81 ( $^{81}\text{Br}$ ), йода-123 ( $^{123}\text{I}$ ), йода-125 ( $^{125}\text{I}$ ), йода-127 ( $^{127}\text{I}$ ), йода-129 ( $^{129}\text{I}$ ) и йода-131 ( $^{131}\text{I}$ ). Согласно некоторым вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения находится в стабильной форме, то есть не является радиоактивным. Согласно некоторым вариантам

осуществления «изотопный вариант» соединения содержит не встречающиеся в природе пропорции одного или более изотопов, в том числе без ограничения водорода ( $^1\text{H}$ ), дейтерия ( $^2\text{H}$ ), углерода-12 ( $^{12}\text{C}$ ), углерода-13 ( $^{13}\text{C}$ ), азота-14 ( $^{14}\text{N}$ ), азота-15 ( $^{15}\text{N}$ ), кислорода-16 ( $^{16}\text{O}$ ), кислорода-17 ( $^{17}\text{O}$ ), кислорода-18 ( $^{18}\text{O}$ ), фтора-17 ( $^{17}\text{F}$ ), фосфора-31 ( $^{31}\text{P}$ ), серы-32 ( $^{32}\text{S}$ ), серы-33 ( $^{33}\text{S}$ ), серы-34 ( $^{34}\text{S}$ ), серы-36 ( $^{36}\text{S}$ ), хлора-35 ( $^{35}\text{Cl}$ ), хлора-37 ( $^{37}\text{Cl}$ ), брома-79 ( $^{79}\text{Br}$ ), брома-81 ( $^{81}\text{Br}$ ) и йода-127 ( $^{127}\text{I}$ ). Согласно некоторым вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения находится в нестабильной форме, то есть является радиоактивным. Согласно некоторым вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит не встречающиеся в природе пропорции одного или более изотопов, в том числе без ограничения трития ( $^3\text{H}$ ), углерода-11 ( $^{11}\text{C}$ ), углерода-14 ( $^{14}\text{C}$ ), азота-13 ( $^{13}\text{N}$ ), кислорода-14 ( $^{14}\text{O}$ ), кислорода-15 ( $^{15}\text{O}$ ), фтора-18 ( $^{18}\text{F}$ ), фосфора-32 ( $^{32}\text{P}$ ), фосфора-33 ( $^{33}\text{P}$ ), серы-35 ( $^{35}\text{S}$ ), хлора-36 ( $^{36}\text{Cl}$ ), йода-123 ( $^{123}\text{I}$ ), йода-125 ( $^{125}\text{I}$ ), йода-129 ( $^{129}\text{I}$ ) и йода-131 ( $^{131}\text{I}$ ). Следует учитывать, что в соединении, представленном в настоящем документе, любой водород может представлять собой  $^2\text{H}$ , например, или любой углерод может представлять собой  $^{13}\text{C}$ , например, или любой азот может представлять собой  $^{15}\text{N}$ , например, или любой кислород может представлять собой  $^{18}\text{O}$ , например, где это возможно по мнению специалиста. Согласно некоторым вариантам осуществления «изотопный вариант» соединения содержит не встречающиеся в природе пропорции дейтерия (D).

**[0092]** Термин «алкил» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу, при этом алкилен необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе. Термин «алкил» также охватывает как неразветвленный, так и разветвленный алкил, если не указано иное. Согласно некоторым вариантам осуществления алкил представляет собой неразветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 ( $\text{C}_{1-20}$ ), от 1 до 15 ( $\text{C}_{1-15}$ ), от 1 до 10 ( $\text{C}_{1-10}$ ) или от 1 до 6 ( $\text{C}_{1-6}$ ) атомов углерода, или разветвленный насыщенный одновалентный углеводородный радикал с 3-20 ( $\text{C}_{3-20}$ ), 3-15 ( $\text{C}_{3-15}$ ), 3-10 ( $\text{C}_{3-10}$ ) или 3-6 ( $\text{C}_{3-6}$ ) атомами углерода. Используемые в настоящем документе неразветвленные  $\text{C}_{1-6}$  и разветвленные  $\text{C}_{3-6}$ -алкильные группы также называют «низшим алкилом». Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил, этил, пропил (в том числе все изомерные формы), *n*-пропил, изопропил, бутил (в том числе все изомерные формы), *n*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил (в том числе все изомерные формы) и гексил (в том числе все изомерные формы). Например,  $\text{C}_{1-6}$ -алкил относится к неразветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или к разветвленному насыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода.

**[0093]** Термин «алкилен» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, при этом алкилен необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе. Термин «алкилен» охватывает как неразветвленный, так и разветвленный алкилен, если не указано иное. Согласно некоторым вариантам осуществления алкилен представляет собой неразветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C<sub>1-20</sub>), от 1 до 15 (C<sub>1-15</sub>), от 1 до 10 (C<sub>1-10</sub>) или от 1 до 6 (C<sub>1-6</sub>) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с 3-20 (C<sub>3-20</sub>), 3-15 (C<sub>3-15</sub>), 3-10 (C<sub>3-10</sub>) или 3-6 (C<sub>3-6</sub>) атомами углерода. Используемые в настоящем документе неразветвленные C<sub>1-6</sub> и разветвленные C<sub>3-6</sub> алкиленовые группы также называют «низшим алкиленом». Примеры алкиленовых групп включают в себя без ограничения метилен, этилен, пропилен (в том числе все изомерные формы), *n*-пропилен, изопропилен, бутилен (в том числе все изомерные формы), *n*-бутилен, изобутилен, *трет*-бутилен, пентилен (в том числе все изомерные формы) и гексилен (в том числе все изомерные формы). Например, C<sub>1-6</sub> алкилен относится к неразветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или к разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода.

**[0094]** Термин «гетероалкилен» относится к неразветвленному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит один или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, в углеводородной цепи. Например, C<sub>1-6</sub> гетероалкилен относится к неразветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 1-6 атомами углерода или к разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкилен представляет собой неразветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал, который имеет от 1 до 20 (C<sub>1-20</sub>), от 1 до 15 (C<sub>1-15</sub>), от 1 до 10 (C<sub>1-10</sub>) или от 1 до 6 (C<sub>1-6</sub>) атомов углерода, или разветвленный насыщенный двухвалентный углеводородный радикал с 3-20 (C<sub>3-20</sub>), 3-15 (C<sub>3-15</sub>), 3-10 (C<sub>3-10</sub>) или 3-6 (C<sub>3-6</sub>) атомами углерода. Используемые в настоящем документе неразветвленные C<sub>1-6</sub> и разветвленные C<sub>3-6</sub> гетероалкиленовые группы также называют «низшим гетероалкиленом». Примеры гетероалкиленовых групп включают в себя без ограничения -CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-, -CH<sub>2</sub>S-, -CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>- и -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкилен также необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе.

**[0095]** Термин «алкенил» относится к неразветвленному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, согласно одному варианту осуществления одну, две, три, четыре или пять углерод-углерод двойных связей, согласно другому варианту осуществления одну углерод-углерод двойную связь. Алкенил необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе. Термин «алкенил» также охватывает радикалы с «*цис*» и «*транс*» конфигурациями или, в качестве альтернативы, с «Z» и «E» конфигурациями, оцениваемыми специалистами в данной области. Используемый в настоящем документе термин «алкенил» охватывает как неразветвленный, так и разветвленный алкенил, если не указано иное. Например, C<sub>2-6</sub>-алкенил относится к неразветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или к разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенил представляет собой неразветвленный одновалентный углеводородный радикал с 2-20 (C<sub>2-20</sub>), 2-15 (C<sub>2-15</sub>), 2-10 (C<sub>2-10</sub>) или 2-6 (C<sub>2-6</sub>) атомами углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с 3-20 (C<sub>3-20</sub>), 3-15 (C<sub>3-15</sub>), 3-10 (C<sub>3-10</sub>) или 3-6 (C<sub>3-6</sub>) атомами углерода. Примеры алкенильных групп включают в себя без ограничения этенил, пропен-1-ил, пропен-2-ил, аллил, бутенил и 4-метилбутенил.

**[0096]** Термин «алкенилен» относится к неразветвленному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, согласно одному варианту осуществления одну, две, три, четыре или пять углерод-углерод двойных связей, согласно другому варианту осуществления одну углерод-углерод двойную связь. Алкенилен необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе. Подобным образом, термин «алкенилен» также охватывает радикалы с «*цис*» и «*транс*» конфигурациями или, в качестве альтернативы, «E» и «Z» конфигурациями. Используемый в настоящем документе термин «алкенилен» охватывает как неразветвленный, так и разветвленный алкенилен, если не указано иное. Например, C<sub>2-6</sub>-алкенилен относится к неразветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или к разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления алкенилен представляет собой неразветвленный двухвалентный углеводородный радикал с 2-20 (C<sub>2-20</sub>), 2-15 (C<sub>2-15</sub>), 2-10 (C<sub>2-10</sub>) или 2-6 (C<sub>2-6</sub>) атомами углерода или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал с 3-20 (C<sub>3-20</sub>), 3-15 (C<sub>3-15</sub>), 3-10 (C<sub>3-10</sub>) или 3-6 (C<sub>3-6</sub>) атомами углерода. Примеры алкениленовых групп

включают в себя без ограничения этенилен, аллилен, пропенилен, бутенилен и 4-метилбутенилен.

**[0097]** Термин «гетероалкенилен» относится к неразветвленному или разветвленному двухвалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, согласно одному варианту осуществления одну, две, три, четыре или пять углерод-углерод двойных связей, согласно другому варианту осуществления одну углерод-углерод двойную связь, и который содержит один или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S и N, в углеводородной цепи. Гетероалкенилен необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе. Термин «гетероалкенилен» охватывает радикалы с «*цис*» или «*транс*» конфигурацией или их смесью, или, в качестве альтернативы, с «Z» или «E» конфигурацией или их смесью, как известно специалистам в данной области. Например, C<sub>2-6</sub>гетероалкенилен относится к неразветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 2-6 атомами углерода или к разветвленному ненасыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероалкенилен представляет собой неразветвленный двухвалентный углеводородный радикал с 2-20 (C<sub>2-20</sub>), 2-15 (C<sub>2-15</sub>), 2-10 (C<sub>2-10</sub>) или 2-6 (C<sub>2-6</sub>) атомами углерода или разветвленный двухвалентный углеводородный радикал с 3-20 (C<sub>3-20</sub>), 3-15 (C<sub>3-15</sub>), 3-10 (C<sub>3-10</sub>) или 3-6 (C<sub>3-6</sub>) атомами углерода. Примеры гетероалкениленовых групп включают в себя без ограничения –CH=CHO–, –CH=CHOCH<sub>2</sub>–, –CH=CHCH<sub>2</sub>O–, –CH=CHS–, –CH=CHSCH<sub>2</sub>–, –CH=CHCH<sub>2</sub>S– или –CH=CHCH<sub>2</sub>NH–.

**[0098]** Термин «алкинил» относится к неразветвленному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу, который содержит одну или более, согласно одному варианту осуществления одну, две, три, четыре или пять углерод-углерод тройных связей, согласно другому варианту осуществления одну углерод-углерод тройную связь. Алкинил необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе. Термин «алкинил» также охватывает как неразветвленный, так и разветвленный алкинил, если не указано иное. Согласно некоторым вариантам осуществления алкинил представляет собой неразветвленный одновалентный углеводородный радикал с 2-20 (C<sub>2-20</sub>), 2-15 (C<sub>2-15</sub>), 2-10 (C<sub>2-10</sub>) или 2-6 (C<sub>2-6</sub>) атомами углерода или разветвленный одновалентный углеводородный радикал с 3-20 (C<sub>3-20</sub>), 3-15 (C<sub>3-15</sub>), 3-10 (C<sub>3-10</sub>) или 3-6 (C<sub>3-6</sub>) атомами углерода. Примеры алкинильных групп включают в себя без ограничения этинил (–C≡CH) и пропаргил (–CH<sub>2</sub>C≡CH). Например, C<sub>2-6</sub>алкинил относится к неразветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному

радикалу с 2-6 атомами углерода или к разветвленному ненасыщенному одновалентному углеводородному радикалу с 3-6 атомами углерода.

**[0099]** Термин «циклоалкил» относится к циклическому насыщенному мостиковому и/или немостиковому одновалентному углеводородному радикалу, который необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкил имеет от 3 до 20 (C<sub>3-20</sub>), от 3 до 15 (C<sub>3-15</sub>), от 3 до 10 (C<sub>3-10</sub>) или от 3 до 7 (C<sub>3-7</sub>) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.1.1]гексил, бицикло[2.2.1]гептил, декалинил и адамантил.

**[0100]** Термин «циклоалкенил» относится к циклическому ненасыщенному, неароматическому мостиковому и/или немостиковому одновалентному углеводородному радикалу, который необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления циклоалкенил имеет от 3 до 20 (C<sub>3-20</sub>), от 3 до 15 (C<sub>3-15</sub>), от 3 до 10 (C<sub>3-10</sub>) или от 3 до 7 (C<sub>3-7</sub>) атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклобутенил, циклопентенил, циклогексенил или циклогептенил.

**[0101]** Термин «арил» относится к моноциклической ароматической группе и/или мультициклической одновалентной ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое углеводородное кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления арил имеет от 6 до 20 (C<sub>6-20</sub>), от 6 до 15 (C<sub>6-15</sub>) или от 6 до 10 (C<sub>6-10</sub>) кольцевых атомов. Примеры арильных групп включают в себя без ограничения фенил, нафтил, флуоренил, азуленил, антрил, фенантрил, пиренил, бифенил и трифенил. Арил также относится к бициклическим или трициклическим углеродным кольцам, при этом одно из колец является ароматическим, а другие могут быть насыщенными, частично ненасыщенными или ароматическими, например, дигидронафтил, инденил, инданил или тетрагидронафтил (тетралинил). Согласно некоторым вариантам осуществления арил необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе.

**[0102]** Термин «аралкил» или «арилалкил» относится к одновалентной алкильной группе, замещенной одной или более арильными группами. Согласно некоторым вариантам осуществления аралкил имеет от 7 до 30 (C<sub>7-30</sub>), от 7 до 20 (C<sub>7-20</sub>) или от 7 до 16 (C<sub>7-16</sub>) атомов углерода. Примеры аралкильных групп включают в себя без ограничения бензил, 2-фенилэтил и 3-фенилпропил. Согласно некоторым вариантам осуществления аралкил

необязательно замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе.

**[0103]** Термин «гетероарил» относится к одновалентной моноциклической ароматической группе или к одновалентной полициклической ароматической группе, которая содержит по меньшей мере одно ароматическое кольцо, при этом по меньшей мере одно ароматическое кольцо содержит один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S, N и P, в кольце. Гетероарильная группа связывается с остальной частью молекулы через свое ароматическое кольцо. Каждое кольцо гетероарильной группы может содержать один или два атома O, один или два атома S, один или четыре атома N и/или один или два атома P при условии, что суммарное число гетероатомов в каждом кольце составляет четыре или меньше, и каждое кольцо содержит по меньшей мере один атом углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил имеет от 5 до 20, от 5 до 15 или от 5 до 10 кольцевых атомов. Примеры моноциклических гетероарильных групп включают в себя без ограничения фуранил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксадиазолил, оксазолил, пиазинил, пиазолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролил, тиадиазолил, тиазолил, тиенил, тетразолил, триазинил и триазолил. Примеры бициклических гетероарильных групп включают в себя без ограничения бензофуранил, бензимидазолил, бензоизоксазолил, бензопиранил, бензотиадиазолил, бензотиазолил, бензотиенил, бензотриазолил, бензоксазолил, фуропиридил, имидазопиридинил, имидазотиазолил, индолизинил, индолил, индазолил, изобензофуранил, изобензотиенил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксазолопиридинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пиридопиридил, пирролопиридил, хинолинил, хиноксалинил, хинозалинил, тиадиазолопиримидил и тиенопиридил. Примеры трициклических гетероарильных групп включают в себя без ограничения акридинил, бензиндолил, карбазолил, дибензофуранил, перимидинил, фенантролинил, фенантридинил, фенарсазинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и ксантенил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероарил также необязательно может быть замещен одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе.

**[0104]** Термин «гетероциклил» или «гетероциклический» относится к одновалентной моноциклической неароматической кольцевой системе или одновалентной полициклической кольцевой системе, которая содержит по меньшей мере одно неароматическое кольцо, при этом один или более из атомов неароматического кольца являются гетероатомами, независимо выбранными из O, S, N и P; а остальные атомы кольца являются атомами углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклильная или гетероциклическая группа имеет 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 кольцевых атомов. Гетероциклическая группа связывается с остальной частью молекулы через свое неароматическое кольцо. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклическая представляет собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может быть спиро, слитой или мостиковой, и в которой атомы азота или серы необязательно могут быть окислены, атомы азота необязательно могут быть кватернизированы, а некоторые кольца могут быть частично или полностью насыщенными или ароматическими. Гетероциклическая может быть присоединена к основной структуре по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к созданию стабильного соединения. Примеры таких гетероциклических групп включают в себя без ограничения азепинил, бензодиоксанил, бензодиоксолил, бензофураноил, бензопираноил, бензопиранил, бензотетрагидрофуранил, бензотетрагидротииенил, бензотиопиранил, бензохазинил,  $\beta$ -карболинил, хроманил, хромонил, циннолинил, кумаринил, декагидроизохинолинил, дигидробензизотиазинил, дигидробензизоксазинил, дигидрофурил, дигидроизоиндолил, дигидропиранил, дигидропиразолил, дигидропиразинил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидропирролил, диоксоланил, 1,4-дитианил, фураноил, имидазолидинил, имидазолинил, индолинил, изобензотетрагидрофуранил, изобензотетрагидротииенил, изохроманил, изокумаринил, изоиндолинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, оксазолидинонил, оксазолидинил, оксиранил, пиперазинил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пиразолидинил, пиразолинил, пирролидинил, пирролинил, хинуклидинил, тетрагидрофурил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротииенил, тиаморфолинил, тиазолидинил, тетрагидрохинолинил и 1,3,5-тритианил. Согласно некоторым вариантам осуществления гетероциклическая также необязательно может быть замещена одним или более заместителями Q, описываемыми в настоящем документе.

**[0105]** Термины «галоген», «галогенид» или «гало» относятся к фтору, хлору, брому и/или йоду.

**[0106]** Термин «необязательно замещенный» означает, что группа или заместитель, например, алкильная, алкиленовая, гетероалкиленовая, алкенильная, алкениленовая, гетероалкениленовая, алкинильная, циклоалкильная, циклоалкенильная, арильная, аралкильная, гетероарильная, гетероарил- $C_{1-6}$ алкильная и гетероциклическая группа, может быть замещена одним или более заместителями Q, каждый из которых независимо выбран, например, из (a) оксо (=O), галогена, циано (-CN) и нитро (-NO<sub>2</sub>); (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

более, согласно одному варианту осуществления одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью, заместителями  $Q^a$ ; и (с)  $-C(O)R^a$ ,  $-C(O)OR^a$ ,  $-C(O)NR^bR^c$ ,  $-C(NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OR^a$ ,  $-OC(O)R^a$ ,  $-OC(O)OR^a$ ,  $-OC(O)NR^bR^c$ ,  $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)R^a$ ,  $-OS(O)_2R^a$ ,  $-OS(O)NR^bR^c$ ,  $-OS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(O)R^d$ ,  $-NR^aC(O)OR^d$ ,  $-NR^aC(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)R^d$ ,  $-NR^aS(O)_2R^d$ ,  $-NR^aS(O)NR^bR^c$ ,  $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ ,  $-P(O)R^aR^d$ ,  $-P(O)(OR^a)R^d$ ,  $-P(O)(OR^a)(OR^d)$ ,  $-SR^a$ ,  $-S(O)R^a$ ,  $-S(O)_2R^a$ ,  $-S(O)NR^bR^c$  и  $-S(O)_2NR^bR^c$ , при этом 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 необязательно замещен одним или более, согласно одному варианту осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями  $Q^a$ ; или (iii)  $R^b$  и  $R^c$  вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероарил или гетероциклил, необязательно замещенный одним или более, согласно одному варианту осуществления одним, двумя, тремя или четырьмя, заместителями  $Q^a$ . Как используется в настоящем документе, все группы, которые могут быть замещены, являются «необязательно замещенными», если не указано иное.

**[0107]** Согласно одному варианту осуществления каждый заместитель  $Q^a$  независимо выбран из группы, состоящей из (а) оксо, циано, галогена и нитро; и (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 (с)  $-C(O)R^e$ ,  $-C(O)OR^e$ ,  $-C(O)NR^fR^g$ ,  $-C(NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OR^e$ ,  $-OC(O)R^e$ ,  $-OC(O)OR^e$ ,  $-OC(O)NR^fR^g$ ,  $-OC(=NR^e)NR^fR^g$ ,  $-OS(O)R^e$ ,  $-OS(O)_2R^e$ ,  $-OS(O)NR^fR^g$ ,  $-OS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-NR^fR^g$ ,  $-NR^eC(O)R^h$ ,  $-NR^eC(O)OR^h$ ,  $-NR^eC(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^eC(=NR^h)NR^fR^g$ ,  $-NR^eS(O)R^h$ ,  $-NR^eS(O)_2R^h$ ,  $-NR^eS(O)NR^fR^g$ ,  $-NR^eS(O)_2NR^fR^g$ ,  $-P(O)R^eR^h$ ,  $-P(O)(OR^e)R^h$ ,  $-P(O)(OR^e)(OR^h)$ ,  $-SR^e$ ,  $-S(O)R^e$ ,  $-S(O)_2R^e$ ,  $-S(O)NR^fR^g$  и  $-S(O)_2NR^fR^g$ ; при этом 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,  $C_{3-10}$ циклоалкил,  $C_{6-14}$ арил,  $C_{7-15}$ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (ii)  $R^f$  и  $R^g$  вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероарил или гетероциклил.

**[0108]** Согласно некоторым вариантам осуществления термины «оптически активный» и «энантиомерно активный» относятся к группе молекул, которые характеризуются энантиомерным избытком 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%. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение включает в себя около 95% или более желаемого энантиомера

и около 5% или менее предпочтительного энантиомера от суммарной массы рассматриваемого рацемата.

**[0109]** При описании оптически активного соединения приставки R и S используют для обозначения абсолютной конфигурации молекулы около ее хирального(ых) центра(ов). (+) и (-) используют для обозначения оптического вращения соединения, то есть направления, в котором плоскость поляризованного света вращается оптически активным соединением. Приставка (-) указывает на то, что соединение является левовращающим, то есть соединение вращает плоскость поляризованного света влево или против часовой стрелки. Приставка (+) указывает на то, что соединение является правовращающим, то есть соединение вращает плоскость поляризованного света вправо или по часовой стрелке. Однако обозначение оптического вращения (+) и (-) не относится к абсолютной конфигурации молекулы R и S.

**[0110]** Фраза «его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство» имеет то же значение, что и фраза «энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров или изотопный вариант соединения, упоминаемого в настоящем документе; или фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство соединения, упоминаемого в настоящем документе; или фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта соединения, упоминаемого в настоящем документе».

**[0111]** Термин «сольват» относится к комплексу или агрегату, образованному одной или более молекулами растворенного вещества, например, соединения, представленного в настоящем документе, и одной или более молекулами растворителя, который присутствует в стехиометрическом или нестехиометрическом количестве. Подходящие растворители включают в себя без ограничения воду, метанол, этанол, *n*-пропанол, изопропанол и уксусную кислоту. Согласно некоторым вариантам осуществления растворитель является фармацевтически приемлемым. Согласно одному варианту осуществления комплекс или агрегат находится в кристаллической форме. Согласно другому варианту осуществления комплекс или агрегат находится в некристаллической форме. Если растворитель представляет собой воду, то сольват является гидратом. Примеры гидратов включают в себя без ограничения полугидрат, моногидрат, дигидрат, тригидрат, тетрагидрат и пентагидрат.

**[0112]** Термины «устойчивый», «рецидивный» или «рефрактерный» относятся к раку, который характеризуется пониженной чувствительностью к лечению, например, момент, в котором рак не отвечает на попытки лечения. Рак может быть устойчивым в начале лечения

или может стать устойчивым в ходе лечения. Термин «рефрактерный» может относиться к раку, лечение которого (например, химиотерапевтическими лекарственными средствами, биологическими средствами 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).

**[0113]** Термины «прерывистая схема введения дозы» или «IS» относятся к лекарственным средствам (например, к соединению формулы (I) или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопному варианту, или его фармацевтически приемлемым соли, сольвату, гидрату или пролекарству), дозируемым или вводимым менее чем один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе IS относится к введению дозы или введению лекарственного средства (например, соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства) субъекту один раз в сутки на протяжении периода около 7 суток в 28-суточном цикле. Согласно другим вариантам осуществления в настоящем документе IS относится к введению дозы или введению лекарственного средства (например, соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства) ежесуточно на протяжении до трех (например, двух) 28-суточных циклов, а в третьем цикле и последующих циклах дозируют или вводят лекарственное средство субъекту один раз в сутки на протяжении периода около 7 суток в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления IS продолжают до тех пор, пока не произойдет/не будет наблюдаться прогрессирование заболевания, или пока не снизится частота возникновения по меньшей мере одной токсичности.

**[0114]** Термины «непрерывная схема введения дозы» или «CS» относятся к лекарственным средствам (например, к соединению формулы (I) или его энантиомеру, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемым соли, сольвату, гидрату или пролекарству), дозируемым или вводимым один раз в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе CS относится к введению дозы или введению лекарственного средства (например, соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли,

сольвата, гидрата или пролекарства) субъекту ежедневно в 28-суточном цикле. Согласно другим вариантам осуществления в настоящем документе CS относится к введению дозы или введению лекарственного средства (например, соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства) ежедневно на протяжении > трех 28-суточных циклов, а в одном или более последующих циклах лекарственное средство дозируют или вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода около 7 суток в 28-суточном цикле (т. е. позднее переходят на IS). Согласно некоторым вариантам осуществления субъект на CS никогда не переходит на IS. Согласно некоторым вариантам осуществления CS продолжают до тех пор, пока не возникнет/не будет наблюдаться непереносимая токсичность.

**[0115]** Термин «отвечаемость» или «отвечать» на лечение и другие форму данного термина, используемые в настоящем документе, относятся к реакции субъекта на лечение терапевтическим средством, например, ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, например, на монотерапию или комбинированную терапию. Отвечаемость на терапию, например, лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, может быть оценено путем сравнения ответа субъекта на терапию с использованием одного или более клинических критериев, таких как IWCLL 2008 (для CLL), описанных, например, в Hallek, M. et al. (2008) *Blood* 111 (12): 5446-5456; классификации Лугано, описанной, например, в Cheson, B.D. et al. *Journal of Clinical Oncology*, 32(27): 3059–3067; и т. п. Представлены дополнительные классификации отвечаемости. Эти критерии представляют собой набор опубликованных правил, которые определяют, когда состояние больных раком улучшается («отвечают»), остается таким же («стабильные») или ухудшается («прогрессирование») в ходе лечения.

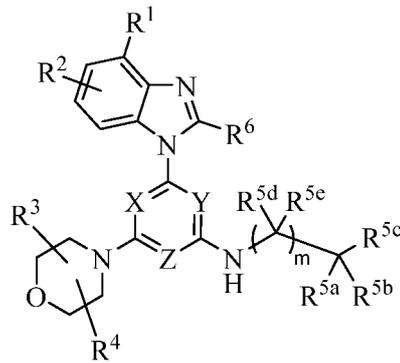
**[0116]** Например, субъект с CLL может быть определен как находящийся в полной ремиссии (CR) или частичной ремиссии (PR). Например, согласно IWCLL 2008 субъект считается находящимся в CR, если соблюдаются по меньшей мере все следующие критерии, оцениваемые после завершения терапии: (i) лимфоциты периферической крови (оцениваемые по анализу крови и различным подсчетам) ниже  $4 \times 10^9/\text{л}$  (4000 мкл); (ii) отсутствие гепатомегалии или спленомегалии при физикальном обследовании; (iii) отсутствие конституциональных симптомов и (iv) показатели крови (например, нейтрофилы, тромбоциты, гемоглобин) выше значений, указанных у Hallek, M. et al. Частичную ремиссию (PR) для CLL определяют согласно IWCLL 2008 как включающую в себя одно из: (i) уменьшения количества лимфоцитов крови на 50% или больше от значения до терапии; (ii) уменьшение лимфаденопатии, выявляемое с помощью сканирования СТ или

пальпации; или (iii) уменьшение гипертрофии селезенки или печени до лечения на 50% или больше, как выявляют с помощью сканирования СТ или пальпации; и показатели крови (например, нейтрофилы, тромбоциты, гемоглобин) в соответствии со значениями, указанными у Hallek, M. et al. Согласно другим вариантам осуществления у субъекта, страдающего CLL, определяют прогрессирующее заболевание (PD) или стабильное заболевание (SD). Например, согласно IWCLL 2008 субъект считается имеющим PD во время терапии или после терапии, если удовлетворяется по меньшей мере один из следующих критериев: (i) прогрессирование лимфаденопатии; (ii) увеличение гипертрофии селезенки или печени перед лечением на 50% или больше или появление de novo гепатомегалии или спленомегалии; (iii) увеличение количества лимфоцитов крови на 50% или больше по меньшей мере с 5000 В-лимфоцитов на микролитр; (iv) переход к более агрессивной гистологии (например, синдром Рихтера); или (v) возникновение цитопении (нейтропении, анемии или тромбоцитопении), связанной с CLL. Стабильное заболевание (SD) для CLL определяют в соответствии с IWCLL 2008 у больного, который не достиг CR или PR, и у которого не было прогрессирования заболевания.

[0117] Например, согласно некоторым вариантам осуществления субъект с CLL отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если по меньшей мере один из критериев прогрессирования заболевания согласно IWCLL замедляется или снижается, например, на около 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или больше. В другом примере субъект отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если субъект испытывает увеличение ожидаемой продолжительности жизни, например, продление на около 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или больше, сверх прогнозируемой ожидаемой продолжительности жизни, если лечение не проводят. В другом примере субъект отвечает на лечение ингибитором PI3K, отдельно или в комбинации, если субъект характеризуется одним или более из следующего: повышенная выживаемости без прогрессирования, общая выживаемость или увеличение времени до прогрессирования (TTP), например, как описано у Hallek, M. et al.

### **Ингибиторы PI3K**

[0118] Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описываются ингибиторы PI3K, применимые для лечения В-клеточных злокачественных новообразований. Согласно некоторым вариантам осуществления ингибитор PI3K является селективным в отношении PI3K дельта. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены ингибиторы PI3K формулы (I):



(I),

или их энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство;

при этом

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>X</sup>, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; при этом R<sup>X</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>; при этом каждый R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup>, и R<sup>1d</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероцикл;

каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> соединяются вместе с образованием связи, C<sub>1-6</sub>алкилена, C<sub>1-6</sub>гетероалкилена, C<sub>2-6</sub>алкенилена или C<sub>2-6</sub>гетероалкенилена;

R<sup>5a</sup> представляет собой (a) водород или галоген; (b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -

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

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

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

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

каждый  $\text{R}^{5f}$  и  $\text{R}^{5g}$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (б)  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{6-14}$ арил,  $\text{C}_{7-15}$ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (с)  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{C}(\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{OC}(=\text{NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{R}^{1d}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1d}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C}(=\text{NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{R}^{1d}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1d}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{SR}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$  или  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ; или (д) если один раз встречающийся  $\text{R}^{5f}$  и один раз встречающийся  $\text{R}^{5g}$  присоединяются к одному и тому же атому углерода, то  $\text{R}^{5f}$  и  $\text{R}^{5g}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил или гетероциклил;

$\text{R}^6$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ 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;

$m$  равняется 0 или 1; и

$n$  равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом каждый алкил, алкилен, гетероалкилен, алкенил, алкенилен, гетероалкенилен, алкинил, циклоалкил, арил, аралкил, гетероарил и гетероциклил в  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^X$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^{1b}$ ,  $\text{R}^{1c}$ ,  $\text{R}^{1d}$ ,  $\text{R}^{5a}$ ,  $\text{R}^{5b}$ ,  $\text{R}^{5c}$ ,  $\text{R}^{5d}$ ,  $\text{R}^{5e}$ ,  $\text{R}^{5f}$  и  $\text{R}^{5g}$  необязательно замещен одним, двумя, тремя,

четырьмя или пятью заместителями Q, при этом каждый заместитель Q независимо выбран из (а) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>6-14</sub>арила, C<sub>7-15</sub>аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>; и (c) -C(O)R<sup>a</sup>, -C(O)OR<sup>a</sup>, -C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OR<sup>a</sup>, -OC(O)R<sup>a</sup>, -OC(O)OR<sup>a</sup>, -OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)R<sup>a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -SR<sup>a</sup>, -S(O)R<sup>a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> и -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, при этом каждый R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>; или (iii) R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>;

при этом каждый Q<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из (а) оксо, циано, галогена и нитро; (b) C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>3-10</sub>циклоалкила, C<sub>6-14</sub>арила, C<sub>7-15</sub>аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (c) -C(O)R<sup>e</sup>, -C(O)OR<sup>e</sup>, -C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OR<sup>e</sup>, -OC(O)R<sup>e</sup>, -OC(O)OR<sup>e</sup>, -OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)R<sup>e</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> и -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; при этом каждый R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R<sup>f</sup> и R<sup>g</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил; при этом два заместителя Q, которые находятся рядом друг с другом необязательно образуют C<sub>3-10</sub>циклоалкенил, C<sub>6-14</sub>арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>.

**[0119]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединение структурной формулы (I) не является 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-амином или 6-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-(1-(4-((*R*)-3-(метоксиметил)морфолино)фенил)этил)-2-морфолинопиримидин-4-амином.

**[0120]** Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (I) каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>X</sup>, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; при этом R<sup>X</sup> представляет собой водород или C<sub>1-</sub>

алкил. Согласно другому варианту осуществления соединения формулы (I) X, Y и Z представляют собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5b}$  представляет собой (a) галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ .

**[0121]** Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой (a) галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ .

**[0122]** Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляет собой метил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена.

**[0123]** Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  представляет собой водород.

**[0124]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединений структурной формулы (I)

каждый X, Y и Z представляет собой N;

каждый  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой водород;

каждый  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород;

$R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;

$R^{5b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;

$R^{5c}$  представляет собой  $-(CH_2)-$ фенил, при этом  $R^{5c}$  необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q;

каждый  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  представляет собой водород;

$R^6$  представляет собой  $CHF_2$ ; и

m равняется 0;

при этом каждый алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, при этом каждый заместитель Q независимо выбран из  $C_{6-14}$ арила,

гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ , при этом гетероарил имеет от 5 до 10 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и гетероциклил имеет от 3 до 15 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N;

при этом каждый  $Q^a$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкилсульфонила и  $-OR^e$ , при этом  $R^e$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

**[0125]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединений структурной формулы (I)

каждый X, Y и Z представляет собой N;

каждый  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой водород;

каждый  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород;

каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляет собой метил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена;

$R^{5c}$  представляет собой  $-(CH_2)$ -фенил, при этом  $R^{5c}$  необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q;

каждый  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  представляет собой водород;

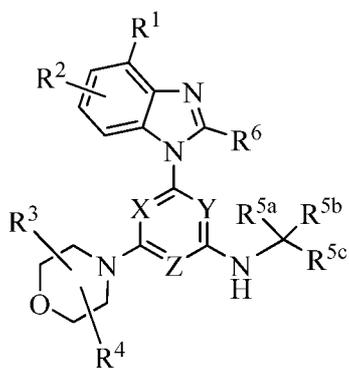
$R^6$  представляет собой  $CHF_2$ ; и

m равняется 0;

при этом каждый алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q, при этом каждый заместитель Q независимо выбран из  $C_{6-14}$ арила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ , при этом гетероарил имеет от 5 до 10 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и гетероциклил имеет от 3 до 15 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N;

при этом каждый  $Q^a$  независимо выбран из группы, состоящей из галогена,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкилсульфонила и  $-OR^e$ , при этом  $R^e$  представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

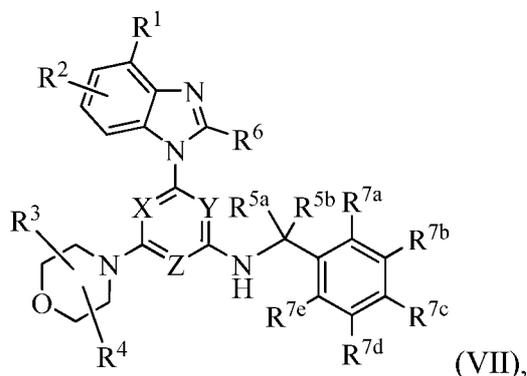
**[0126]** В настоящем документе представлено в соединение формулы (II):



или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой  $-(CR^{5f}R^{5g})_n-(C_{6-14}$ арил), при этом арил необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой  $-(CH_2)$ -фенил, при этом фенил необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой  $-(CH_2)$ -нафтил, при этом нафтил необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой  $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -гетероарил, при этом гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой  $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ - (моноциклический гетероарил), при этом гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q.  $R^{5c}$  представляет собой  $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(5- или 6-членный гетероарил), при этом гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5c}$  представляет собой  $-(CR^{5f}R^{5g})_n$ -(бициклический

гетероарил), при этом гетероарил необязательно замещен одним или более заместителями Q.

[0127] Также в настоящем документе представлено соединение формулы (VII):

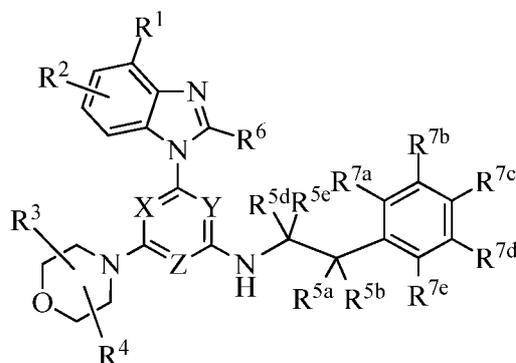


или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство,

при этом

каждый  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген 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 из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q; 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 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 или более заместителями Q.

[0128] Также в настоящем документе представлено соединение формулы (IX):



Формула (IX),

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство,

при этом

каждый  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген 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 из которых необязательно замещен 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 находятся рядом друг с другом, образуют  $C_{3-10}$ циклоалкенил,  $C_{6-14}$ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ .

**[0129]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями  $Q$ , или  $-OR^{1a}$ .

**[0130]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой (a) циано, галоген 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 из которых необязательно замещен одним или более заместителями  $Q$ ; 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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой (i) галоген; (ii)  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил,  $C_{7-15}$ аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями  $Q$ ; или (iii)  $-OR^{1a}$  или  $-NR^{1b}R^{1c}$ .

**[0131]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7b}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями  $Q$ , или  $-OR^{1a}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7b}$  представляет собой водород.

**[0132]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7c}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q, или  $-OR^{1a}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7c}$  представляет собой водород, галоген или  $-OR^{1a}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7c}$  представляет собой хлор. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7c}$  представляет собой  $-O-C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q.

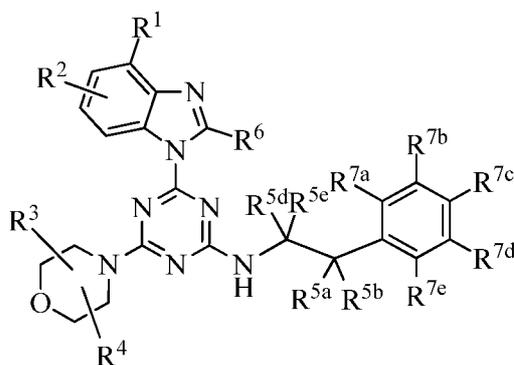
**[0133]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7d}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q, или  $-OR^{1a}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7d}$  представляет собой водород.

**[0134]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7e}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q, или  $-OR^{1a}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7e}$  представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления 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 гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  и  $R^{7b}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, образуют  $C_{6-14}$ арил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q.

**[0135]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5a}$  представляет собой водород. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5a}$  представляет собой водород, метил или этил.

**[0136]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5b}$  представляет собой метил, этил или пропил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5b}$  представляет собой  $-C(O)OR^{1a}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5b}$  представляет собой  $-C(O)O-C_{1-6}$ алкил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5b}$  представляет собой  $-C(O)OCH_3$ .

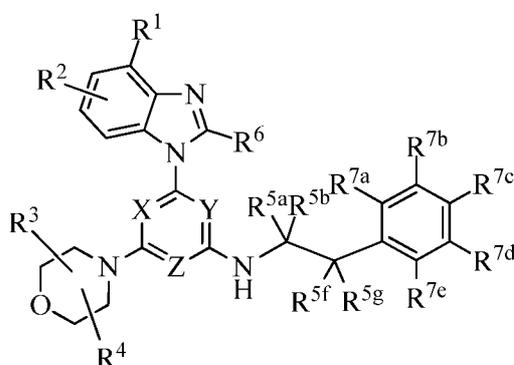
**[0137]** Также в настоящем документе представлено соединение формулы (X):



Формула (X),

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0138] В настоящем документе представлено соединение формулы (XI):



Формула (XI),

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство,

при этом

каждый  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген 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 из которых необязательно замещен 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 находятся рядом друг с другом, образуют  $C_{3-10}$ циклоалкенил,  $C_{6-14}$ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ .

[0139] Согласно некоторым вариантам осуществления каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой (a) галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ . Согласно некоторым вариантам осуществления один из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления один из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил, например, фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления один из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  представляет собой гетероарил, например, 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления 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  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления один из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления 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 из которых необязательно замещен одним или более заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления 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-метил-пирозол-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 согласно некоторым вариантам осуществления 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.

**[0140]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил, например, фенил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой гетероарил, например, 5-членный или 6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой гетероциклил, например, 5-членный или 6-членный гетероциклил, необязательно замещенный одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  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 согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  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.

**[0141]** Согласно некоторым вариантам осуществления:

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

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

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

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

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

**[0142]** Согласно некоторым вариантам осуществления:

$R^1$  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 более атомами галогена;

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

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

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

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

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

**[0143]** Согласно некоторым вариантам осуществления:

$R^1$  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 присоединяются, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

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

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

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

**[0144]** Согласно некоторым вариантам осуществления:

$R^1$  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 присоединяются, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

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

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

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

**[0145]** Согласно некоторым вариантам осуществления:

$R^1$  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 присоединяются, образуют циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

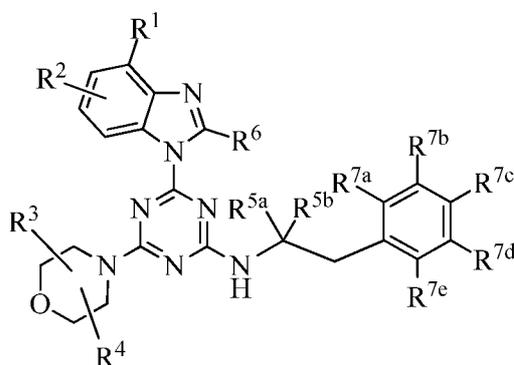
$R^{7a}$  представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ;

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

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

[0146] Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ .

[0147] В настоящем документе представлено соединение формулы (XVI):



Формула (XVI),

или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

[0148] Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5a}$  представляет собой метил.

[0149] Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5b}$  представляет собой метил.

[0150] Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляют собой метил.

[0151] Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой водород, галоген,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{6-14}$ арил, гетероарил или гетероциклил, при этом каждый алкил, арил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  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 или 3-морфолин-4-илметилфенил. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой имидазолил, пирозолил, пиридинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой имидазол-1-ил, пирозол-4-ил, 1-метил-пирозол-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. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой моноциклический гетероциклил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой 5- или 6-членный гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой 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.

**[0152]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7b}$  представляет собой водород, галоген или  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7b}$  представляет собой водород.

**[0153]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7c}$  представляет собой водород, галоген или  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7c}$  представляет собой водород.

**[0154]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7d}$  представляет собой водород, галоген или  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7d}$  представляет собой водород.

**[0155]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7e}$  представляет собой водород, галоген или  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q. Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7e}$  представляет собой водород.

**[0156]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $R^{7a}$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями Q; и  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  представляют собой водород.

**[0157]** Согласно одному варианту осуществления 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 из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; и каждые из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ , остальные из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$ , X, Y и Z являются такими, как определено в настоящем документе.

**[0158]** Согласно другому варианту осуществления 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 каждые из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ , остальные из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$ , X, Y и Z являются такими, как определено в настоящем документе.

**[0159]** Согласно еще одному варианту осуществления 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 каждые из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ , остальные из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$ , X, Y и Z являются такими, как определено в настоящем документе.

**[0160]** Согласно еще одному варианту осуществления 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 каждые из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ , остальные из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$ , X, Y и Z являются такими, как определено в настоящем документе.

**[0161]** Согласно еще одному варианту осуществления соединения формулы (XVI) 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 каждые из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ , остальные из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$ , X, Y и Z являются такими, как определено в настоящем документе.

**[0162]** Согласно еще одному варианту осуществления 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 замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; и каждые из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ , остальные из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$ , X, Y и Z являются такими, как определено в настоящем документе.

**[0163]** Согласно еще одному варианту осуществления 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-метил-пирозол-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]** Согласно другому варианту осуществления 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-метил-пирозол-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 каждые из  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^{5a}$ ,  $R^{5b}$ , остальные из  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$ , X, Y и Z являются такими, как определено в настоящем документе.

**[0165]** Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (XVI)  $R^{7a}$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил, гетероарил или гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; а 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  $Z$  является таким, как определено в настоящем документе.

**[0166]** Согласно еще одному варианту осуществления соединения формулы (XVI)  $R^{7a}$  представляет собой гетероциклил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; а 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  $Z$  является таким, как определено в настоящем документе.

**[0167]** Согласно еще одному варианту осуществления соединения формулы (XVI)  $R^{7a}$  представляет собой 5-членный или 6-членный гетероциклил, который необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; а 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  $Z$  является таким, как определено в настоящем документе.

**[0168]** Согласно еще одному варианту осуществления соединения формулы (XVI)  $R^{7a}$  представляет собой фенил, имидазолил, пирозолил, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пиперидинил или пиперазинил, каждый необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; а 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  $Z$  является таким, как определено в настоящем документе.

**[0169]** Согласно еще одному варианту осуществления 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.

**[0170]** Согласно еще одному варианту осуществления 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; а 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 является таким, как определено в настоящем документе.

**[0171]** Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (XVI)

$R^1$  представляет собой водород или  $-OR^{1a}$ , при этом  $R^{1a}$  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  $R^{5a}$  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 гетероцикл, каждый из которых необязательно замещен одним или более заместителями  $Q^a$ ; и

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

**[0172]** Согласно одному варианту осуществления 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 более атомами галогена;

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

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

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

**[0173]** Согласно одному варианту осуществления 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 из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями Q; и

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

**[0174]** Согласно одному варианту осуществления соединения формулы (XVI) каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой (a) галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; 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 другом месте настоящего документа.

**[0175]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,

$R^1$  представляет собой водород или  $-OR^{1a}$ , при этом  $R^{1a}$  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  $R^{5a}$  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 из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ;

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

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

**[0176]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем 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 более атомами галогена;

каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;  
 $R^{7a}$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых  
 обязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ;  
 $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  представляют собой водород; и  
 каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или СН.

**[0177]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в  
 настоящем 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  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;  
 $R^{7a}$  представляет собой  $C_{6-14}$ арил, моноциклический гетероарил или  
 моноциклический гетероциклил, каждый из которых обязательно замещен одним, двумя,  
 тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ;  
 $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  представляют собой водород; и  
 каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или СН.

**[0178]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в  
 настоящем 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  $R^{5a}$  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  
 гетероциклил, каждый из которых обязательно замещен одним, двумя, тремя или  
 четырьмя заместителями  $Q^a$ ;  
 $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  представляют собой водород; и  
 каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или СН.

**[0179]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в  
 настоящем 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  $R^{5a}$  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 из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ;

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

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

**[0180]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем 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  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил;

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

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

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

**[0181]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^1$  представляет собой водород. Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^1$  представляет собой  $-OR^{1a}$ . Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^1$  представляет собой  $-O-C_{1-6}$ алкил. Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^1$  представляет собой метокси.

**[0182]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^2$  представляет собой водород. Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^2$  представляет собой  $-NR^{1b}R^{1c}$ . Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^2$  представляет собой амино.

**[0183]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^3$  представляет собой водород.

**[0184]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^4$  представляет собой водород.

**[0185]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^6$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями Q.

**[0186]** Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^6$  представляет собой метил, фторметил, дифторметил или трифторметил. Согласно одному варианту осуществления любой из формул, представленных в настоящем документе,  $R^6$  представляет собой дифторметил.

**[0187]** 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 формулах, представленных в настоящем документе, например, в формулах (I), (II), (VII), (IX), (X), (XI), (XVI), дополнительно определяются в вариантах осуществления, описываемых в настоящем документе. Все комбинации вариантов осуществления, представленных в настоящем документе для таких групп и/или переменных, попадают в объем настоящего раскрытия.

**[0188]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 1.

**[0189]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  равняется 2. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  равняется 3. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  равняется 4. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  равняется 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  равняется 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  равняется 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления  $n$  равняется 1 или 2.

**[0190]** Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 0, и  $n$  равняется 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 0,  $n$  равняется 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 0,  $n$  равняется 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 0,  $n$  равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 0, и  $n$  равняется 1. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 1,  $n$  равняется 0, 1, 2 или 3. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 1,  $n$  равняется 0, 1 или 2. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 1,  $n$  равняется 0 или 1. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 1,  $n$  равняется 0. Согласно некоторым вариантам осуществления  $m$  равняется 1,  $n$  равняется 1.

**[0191]** Согласно конкретным вариантам осуществления  $m$  равняется 0,  $n$  равняется 1, а каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляет собой метил.

**[0192]** Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой CR<sup>x</sup>, при этом R<sup>x</sup> является таким, как определено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления X представляет собой СН.

**[0193]** Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой CR<sup>x</sup>, при этом R<sup>x</sup> является таким, как определено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления Y представляет собой СН.

**[0194]** Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой CR<sup>x</sup>, при этом R<sup>x</sup> является таким, как определено в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления Z представляет собой СН.

**[0195]** Согласно некоторым вариантам осуществления X, Y и Z представляют собой N. Согласно некоторым вариантам осуществления X и Y представляют собой N, и Z представляет собой СН. Согласно некоторым вариантам осуществления X и Z представляют собой N, и Y представляет собой СН. Согласно некоторым вариантам осуществления Y и Z представляют собой N, и X представляет собой СН.

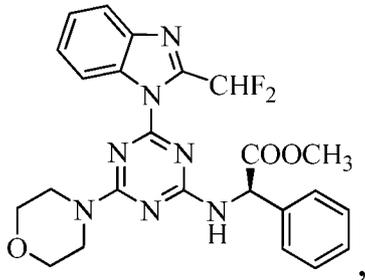
**[0196]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, представленное в настоящем документе, не является 4-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-6-морфолино-*N*-(2-фенил-2-(пирролидин-1-ил)этил)-1,3,5-триазин-2-амином. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение, представленное в настоящем документе, не является 6-(2-(дифторметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазол-1-ил)-*N*-(1-(4-((*R*)-3-(метоксиметил)морфолино)фенил)этил)-2-морфолинопиримидин-4-амином.

**[0197]** Согласно некоторым вариантам осуществления, если X, Y и Z представляют собой N, и R<sup>5a</sup> представляет собой водород, R<sup>5b</sup> не является гетероциклилом. Согласно некоторым вариантам осуществления, если X, Y и Z представляют собой N, и R<sup>5a</sup> представляет собой водород, то R<sup>5b</sup> не является 5-членным гетероциклилом. Согласно некоторым вариантам осуществления, если X, Y и Z представляют собой N, и R<sup>5a</sup> представляет собой водород, то R<sup>5b</sup> не является пирролидинилом. Согласно некоторым вариантам осуществления, если X, Y и Z представляют собой N, и R<sup>5a</sup> представляет собой водород, то R<sup>5b</sup> не является пирролидин-1-илом.

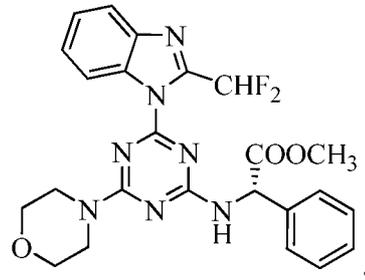
**[0198]** Согласно некоторым вариантам осуществления, если X и Z представляют собой N, Y представляет собой СН, и R<sup>5a</sup> представляет собой водород, то R<sup>5b</sup> представляет собой морфолино-замещенный фенил. Согласно некоторым вариантам осуществления, если X и

Z представляют собой N, Y представляет собой CH, и R<sup>5a</sup> представляет собой водород, то R<sup>5b</sup> не является 4-((R)-3-(метоксиметил)морфолино)фенилом.

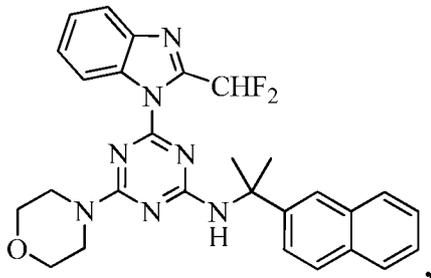
[0199] Согласно одному варианту осуществления в настоящем документе представлено соединение, выбранное из



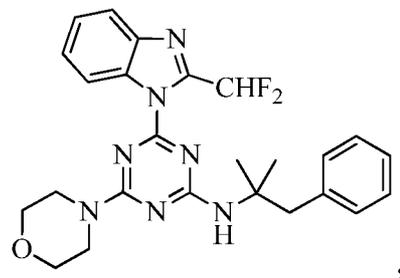
A11



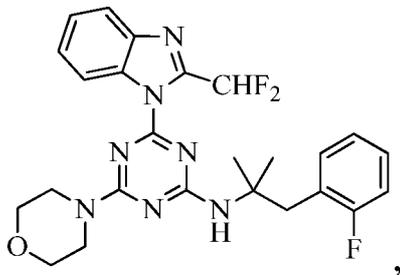
A12



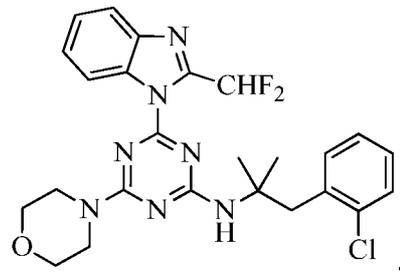
A13



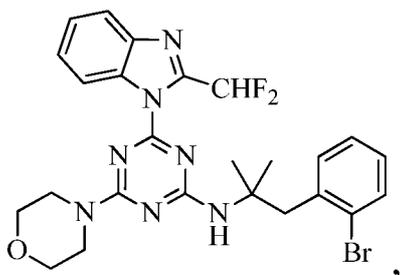
A14



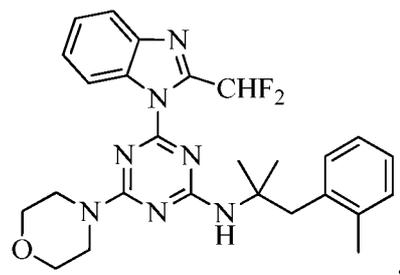
A15



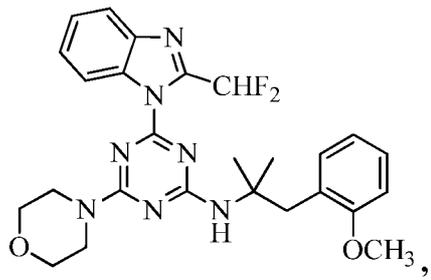
A16



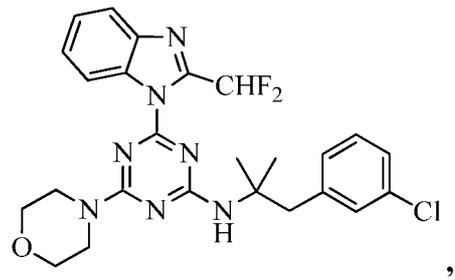
A17



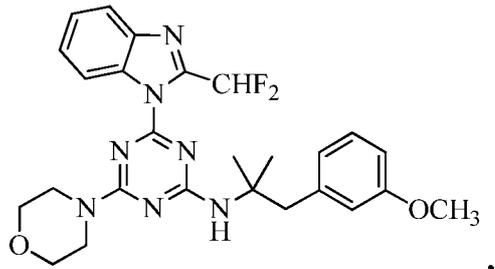
A18



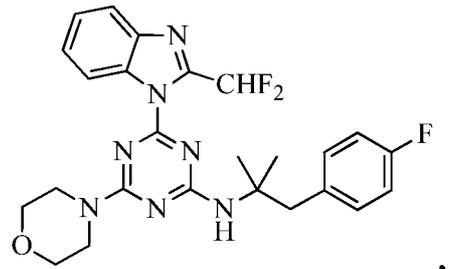
A19



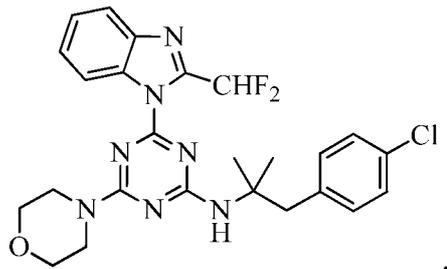
A20



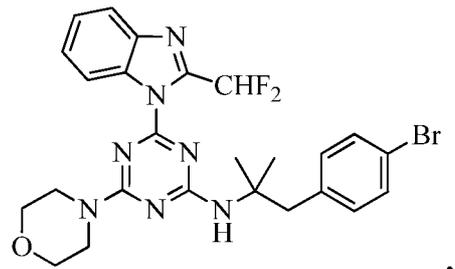
A21



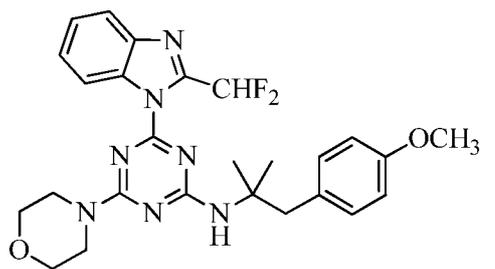
A22



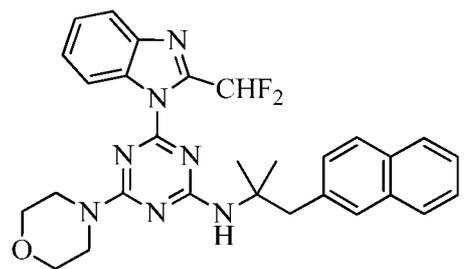
A23



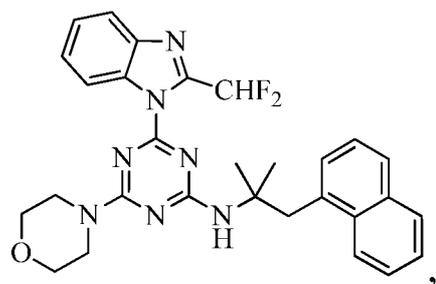
A24



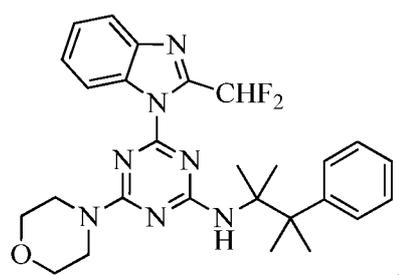
A25



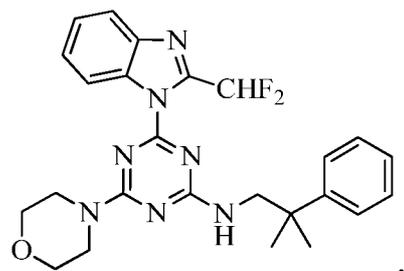
A26



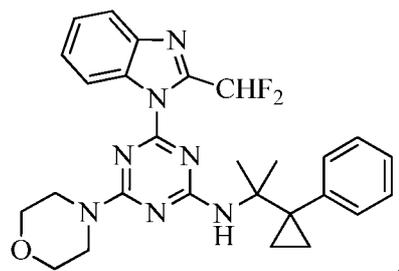
A27



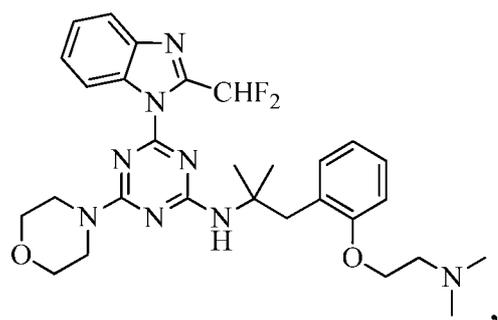
A28



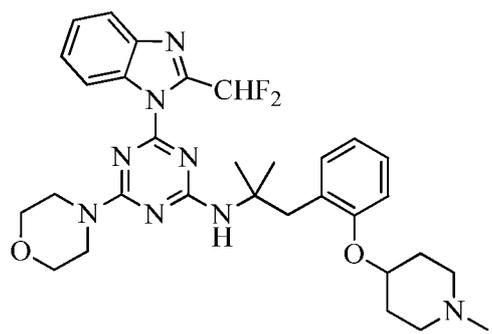
A29



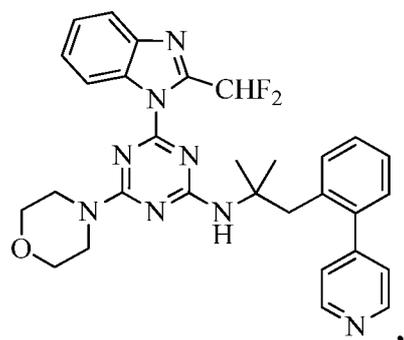
A30



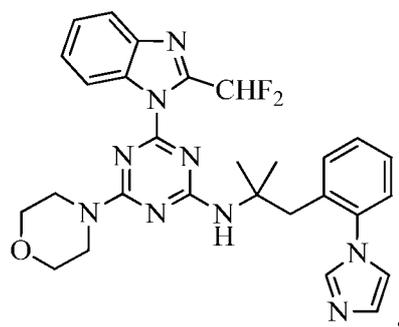
A31



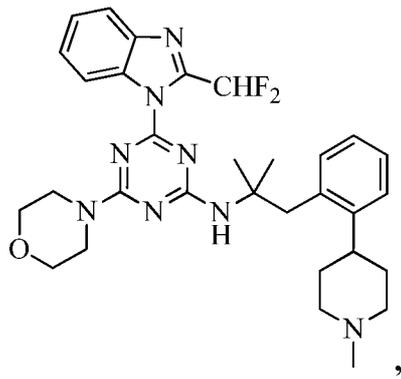
A32



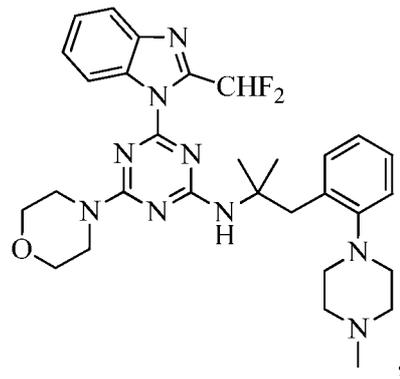
A33



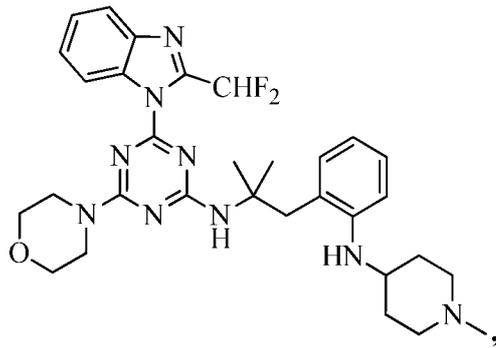
A34



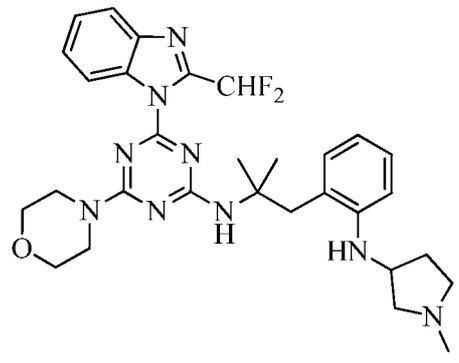
A35



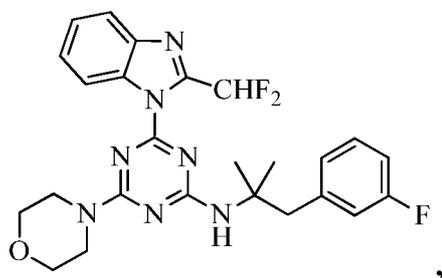
A36



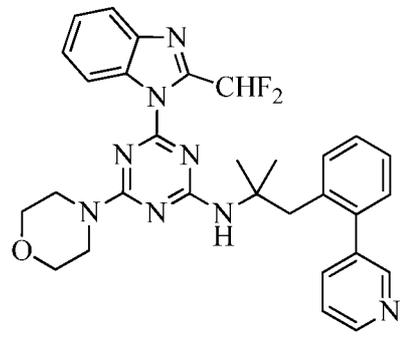
A37



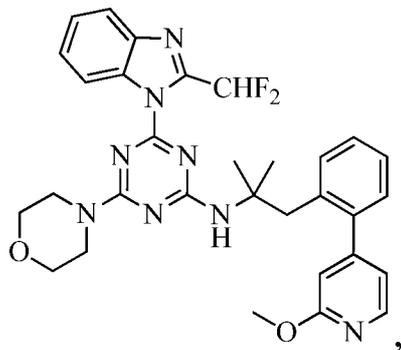
A38



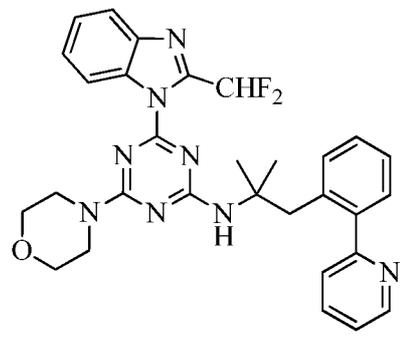
A39



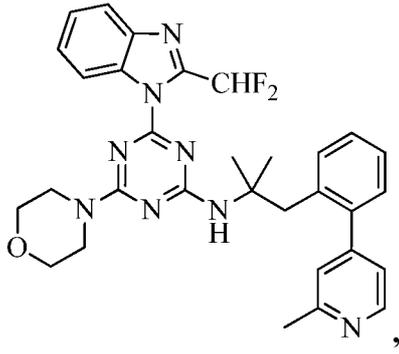
A40



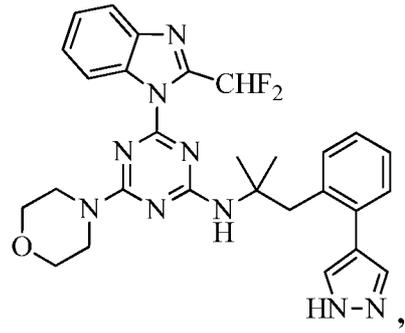
A41



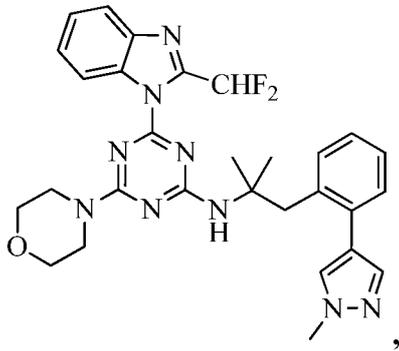
A42



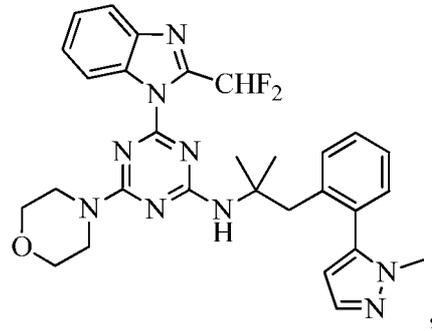
A43



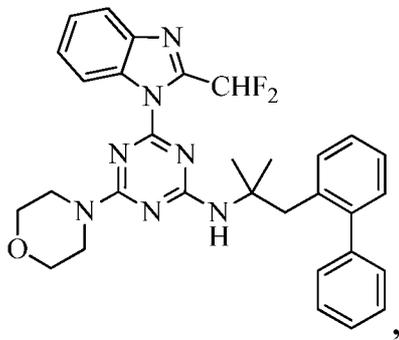
A44



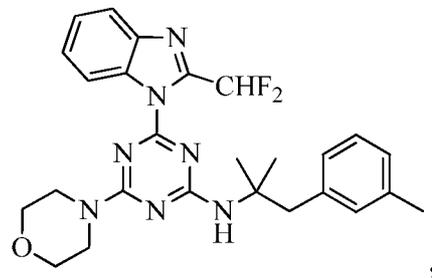
A45



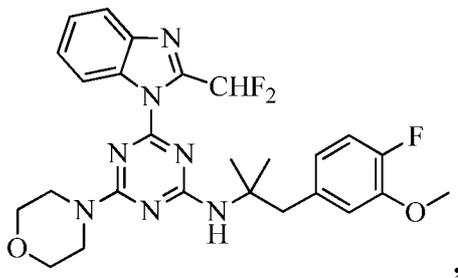
A46



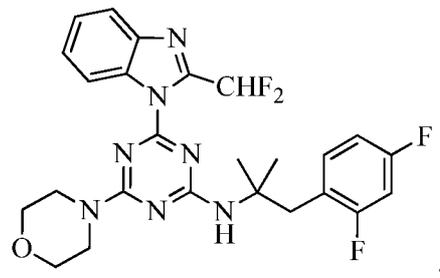
A47



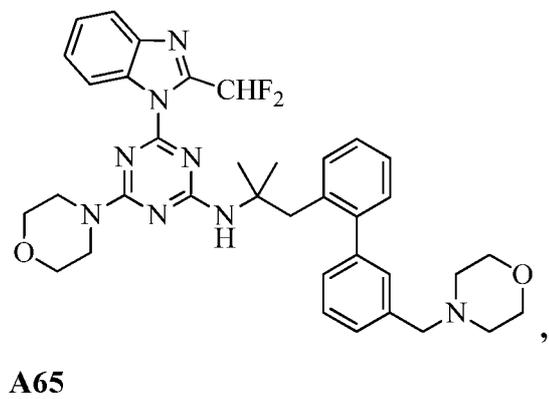
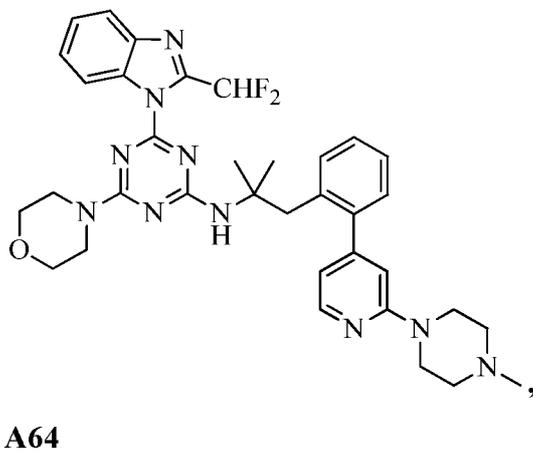
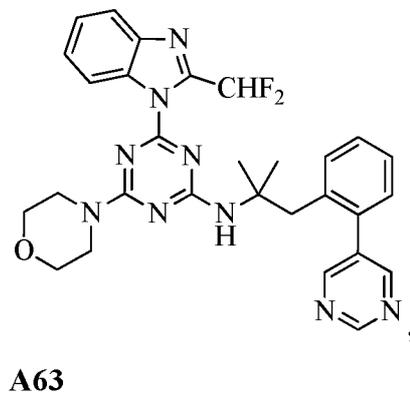
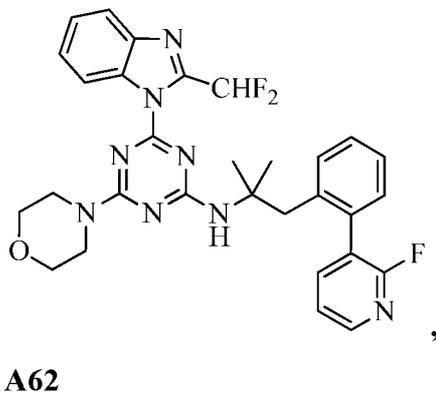
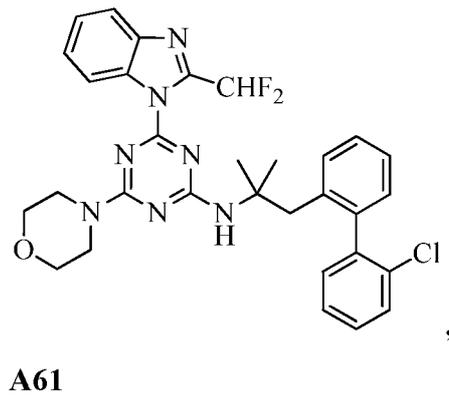
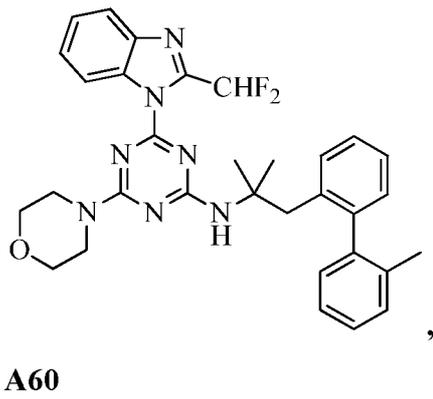
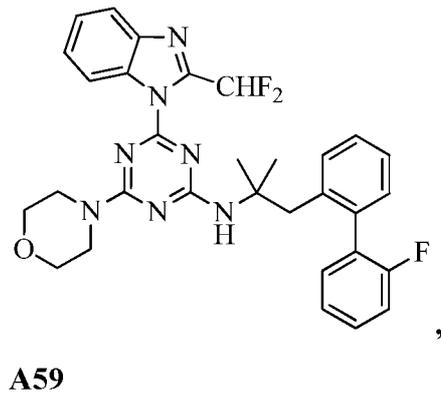
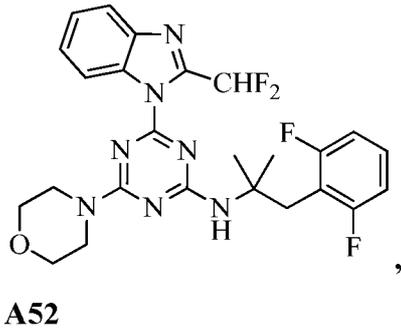
A49

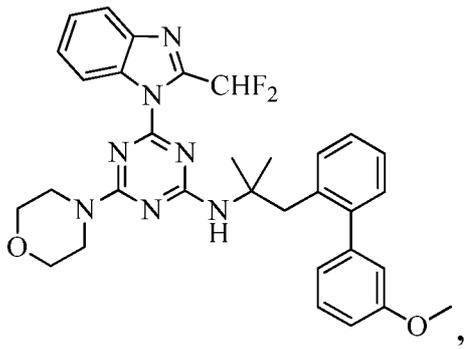


A50

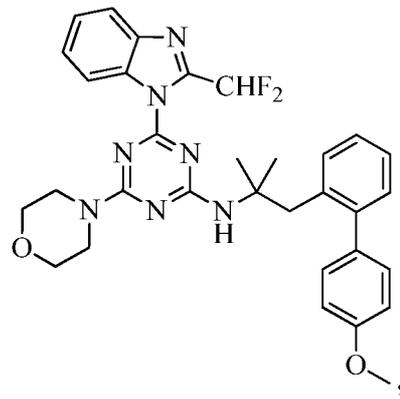


A51

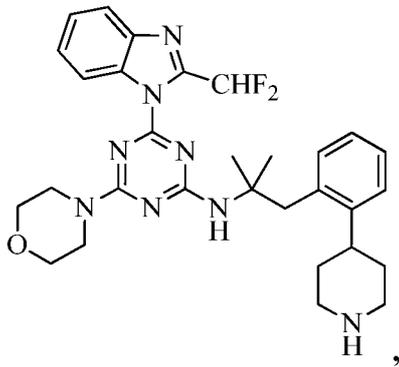




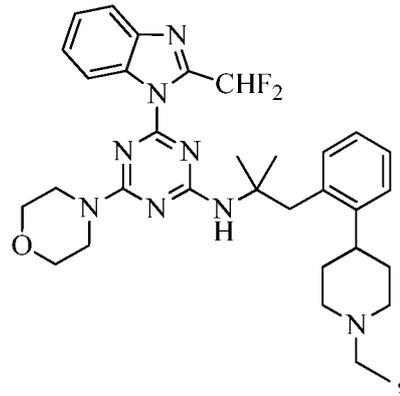
A66



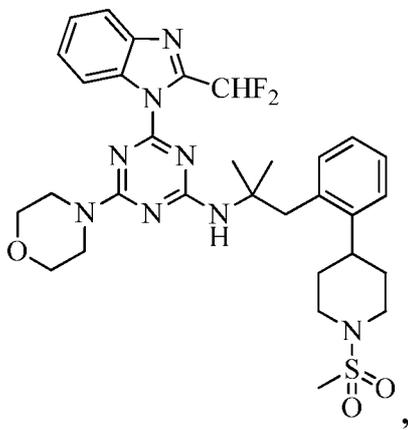
A67



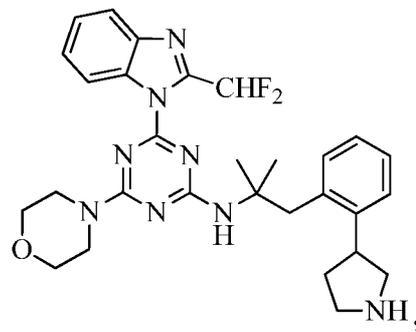
A68



A70



A73



A74



одному варианту осуществления ингибитор РІЗК представляет собой соединение А63 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно одному варианту осуществления ингибитор РІЗК представляет собой соединение А64 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно одному варианту осуществления ингибитор РІЗК представляет собой соединение А65 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно одному варианту осуществления ингибитор РІЗК представляет собой соединение А66 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно одному варианту осуществления ингибитор РІЗК представляет собой соединение А67 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

**[0201]** Синтез соединений любой из формул, представленных в настоящем документе например, формул (I), (II), (VII), (IX), (X), (XI), (XVI), описан в патенте США № 9056852 В2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

#### **Применения и способы лечения**

**[0202]** Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описывается способ лечения пациента с В-клеточными злокачественными новообразованиями, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора РІЗК, характеризующегося структурой формулы (I). Также согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлен способ предупреждения рецидива у больного с В-клеточными злокачественными новообразованиями, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора РІЗК, характеризующегося структурой формулы (I). Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлен способ достижения и сохранения частичной ремиссии рака у больного с В-клеточными злокачественными новообразованиями, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора РІЗК, характеризующегося структурой формулы (I). Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлен способ достижения и сохранения полной ремиссии рака у больного с В-клеточными злокачественными новообразованиями, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества ингибитора РІЗК формулы (I).

**[0203]** Согласно некоторым вариантам осуществления способы, включающие режимы и схемы введения дозы, описываемые в настоящем документе, исключают или уменьшают

неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные применением ингибитора РІЗК. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют риск смерти из-за инфекций. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют инфекции, нейтропению, диарею/колит, повышение активности печеночных трансаминаз (активности аланинаминотрансферазы/аспартатаминотрансферазы, которая в  $> 5$  выше верхнего предела нормы), пневмонит, сыпь, печеночную недостаточность, почечную недостаточность, гипертермию или повышенное содержание триглицеридов или их комбинацию у пациентов, получающих лечение, описываемое в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют частоту инфицирования. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют частоту возникновения нейтропении. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют частоту возникновения диареи/колита. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют частоту возникновения повышения активности трансаминаз печени. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют частоту возникновения пневмонита. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют частоту возникновения сыпи. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют частоту возникновения печеночной недостаточности или почечной недостаточности. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют частоту возникновения гипертермии. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют частоту возникновения повышенного содержания триглицеридов. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, исключают, уменьшают или минимизируют энтероколит (проявляющийся как диарея), токсичность для кожи, токсичность для печени (проявляющуюся повышением активности трансаминаз), легочную токсичность (проявляющуюся как неинфекционный пневмонит), инфекции или их комбинаций.

**[0204]** Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, обеспечивают высокую частоту объективного ответа (ORR), определяемую оценением опухоли с помощью радиологических тестов и/или физического обследования. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, обеспечивают устойчивый ответ (DR) и/или повышенную частоту устойчивого ответа (DRR; непрерывный ответ [полный или частичный объективный ответ], начинающийся в течение 12 месяцев после лечения и продолжающийся  $\geq 6$  месяцев) у субъекта или больного. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, обеспечивают полную ремиссию. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, обеспечивают полную ремиссию, начинающуюся в течение 12 месяцев после лечения и продолжающуюся  $\geq 6$  месяцев. Согласно некоторым вариантам осуществления способы, описываемые в настоящем документе, обеспечивают полный ответ (CR) и/или отсутствие признаков заболевания (NED), что начинается с 12 месяцев лечения и продолжается  $\geq 6$  месяцев.

**[0205]** Согласно некоторым вариантам осуществления способа лечения В-клеточных злокачественных новообразований, в том числе рецидивных или рефрактерных В-клеточных злокачественных новообразований и рецидивной или рефрактерной фолликулярной лимфомы (FL), процент прервавших терапию пациентов из-за нежелательных явлений составляет менее чем 25%, менее чем 20%, менее чем 15%, менее чем 10%, менее чем 8%, менее чем 5%.

**[0206]** Термин «процент прервавших терапию пациентов» определяют как число субъектов, которые прекращают прием исследуемых лекарственных средств до завершения исследования, деленное на число получавших лечение субъектов.

**[0207]** Согласно некоторым вариантам осуществления процент прервавших терапию пациентов из-за нежелательных явлений составляет менее чем 25%, менее чем 20%, менее чем 15%, менее чем 10%, менее чем 8%, менее чем 5%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент прервавших терапию пациентов из-за нежелательных явлений составляет менее чем 25%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент прервавших терапию пациентов из-за нежелательных явлений составляет менее чем 20%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент прервавших терапию пациентов из-за нежелательных явлений составляет менее чем 15%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент прервавших терапию пациентов из-за нежелательных явлений составляет менее чем 10%. Согласно некоторым вариантам осуществления процент прервавших терапию пациентов из-за нежелательных явлений составляет менее чем 8%.

Согласно некоторым вариантам осуществления процент прервавших терапию пациентов из-за нежелательных явлений составляет около 4%.

**[0208]** Согласно некоторым вариантам осуществления процент прервавших терапию пациентов из-за нежелательных явлений при введении субъектам соединения формулы (I), или его изотопного варианта или фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства меньше среди субъектов на прерывистой схеме введения дозы (IS), чем процент прервавших терапию пациентов, наблюдаемый среди субъектов на непрерывной схеме ежедневного введения дозы (CS).

**[0209]** Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения или предупреждения заболевания, включающие введение эффективного количества соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или фармацевтически приемлемой соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A35 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A36 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A68 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A70 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A37 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A38 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A41 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A42 или его изотопный вариант,

фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A43 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A44 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A62 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A63 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A64 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A65 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A66 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) представляет собой соединение A67 или его изотопный вариант, фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

**[0210]** Согласно некоторым вариантам осуществления В-клеточное злокачественное новообразование 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 высокого риска (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому высокого риска (SLL), фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из мантийных клеток (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта,

неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмоцитому, медиастинальную В-крупноклеточную лимфому (вилочковой железы), внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз. Согласно некоторым вариантам осуществления В-клеточное злокачественное новообразование выбрано из неходжкинской лимфомы, лимфомы Беркитта, мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы, первичной эффузионной лимфомы, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, лимфомы маргинальной зоны селезенки, лимфомы MALT (лимфоидной ткани слизистых оболочек), волосатоклеточного лейкоза, хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, В-клеточных лимфом (например, различных форм болезни Ходжкина, В-клеточной неходжкинской лимфомы (NHL), лейкозов (например, острого лимфобластного лейкоза (ALL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL; также называемого В-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом BCLL), волосатоклеточного лейкоза и хронического миобластического лейкоза) и миелом (например, множественной миеломы). Согласно некоторым вариантам осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). Согласно некоторым вариантам осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL). Согласно некоторым вариантам осуществления DLBCL представляет собой DLBCL из активированной В-клетки (ABC-DLBCL), DLBCL из В-клетки зародышевого центра (GBC-DLBCL), DLBCL «double hit» (DH-DLBCL) или DLBCL «triple hit» (TH-DLBCL). Согласно некоторым вариантам осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой В-клеточную неходжкинскую лимфому (NHL). Согласно некоторым вариантам осуществления В-клеточное злокачественное новообразование выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), фолликулярной лимфомы (FL), В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (MZL), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL) и неходжкинской лимфомы высокой степени злокачественности. Согласно некоторым вариантам осуществления В-клеточное злокачественное новообразование выбрано из хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), фолликулярной лимфомы (FL), В-клеточной лимфомы маргинальной зоны (MZL) или

диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL). Согласно некоторым вариантам осуществления В-клеточное злокачественное новообразование представляет собой рецидивной или рефрактерной В-клеточное злокачественное новообразование. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, FL представляет собой рецидивную или рефрактерную FL (R/R FL). Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, FL представляет собой рецидивную/рефрактерную FL после неэффективности по меньшей мере двух предыдущих линий системной терапии у субъекта. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, FL представляет собой рецидивную/рефрактерную FL после неэффективности по меньшей мере двух предыдущих линий системной терапии у субъекта, при этом системная терапия включает в себя антитело против CD20 и/или химиотерапию с алкилирующим средством или аналогом пурина.

**[0211]** Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта при необходимости этого, при этом для субъекта были неэффективны две или более предыдущих химиотерапий. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта при необходимости этого, при этом для субъекта были неэффективны две или более предыдущих системных химиотерапий. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы лечения фолликулярной лимфомы (FL) у субъекта при необходимости этого, при этом для субъекта были неэффективны две или более предыдущих системных химиотерапий, при этом каждая системная химиотерапия выбрана из группы, состоящей из антитела против CD20, алкилирующего химиотерапевтического средства и химиотерапевтического аналога пурина.

**[0212]** Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлены способы, включающие введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной фармацевтической композиции, состоящей из соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата, в качестве монотерапии. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлен способ лечения фолликулярной лимфомы (FL), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одной фармацевтической композиции, состоящей из: (i) соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного

варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата; и (ii) одного или более фармацевтически приемлемых носителей. Согласно некоторым вариантам осуществления, представленным в настоящем документе, описывается способ лечения рецидивной фолликулярной лимфомы (FL), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата в качестве монотерапии. Согласно некоторым вариантам осуществления в настоящем документе представлен способ лечения рецидивной фолликулярной лимфомы (FL), при этом способ включает введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одной фармацевтической композиции состоящей из: (i) соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата; и (ii) одного или более фармацевтически приемлемых носителей.

#### **Дозировки и режимы введения дозы**

**[0213]** Согласно некоторым вариантам осуществления способы, представленные в настоящем документе, включают введение соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства больному при необходимости этого.

**[0214]** В некоторых случаях способ нескольких циклов химиотерапии включает введение второго цикла в пределах около 60 суток или около 3 месяцев. В некоторых случаях способ нескольких циклов химиотерапии включает введение второго цикла в пределах 50 суток. В другом случае второй цикл вводят через 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 сутки после первого цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов осуществляют в пределах 50 суток после предыдущего цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов осуществляют в пределах 10 суток после предыдущего цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов осуществляют в пределах 9 суток после предыдущего цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов осуществляют в пределах 8 суток после предыдущего цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов осуществляют в пределах 7 суток после предыдущего цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов осуществляют в пределах 6 суток после предыдущего цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов

осуществляют в пределах 5 суток после предыдущего цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов осуществляют в пределах 4 суток после предыдущего цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов осуществляют в пределах 3 суток после предыдущего цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов осуществляют в пределах 2 суток после предыдущего цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления введение любых дополнительных циклов осуществляют в пределах 1 суток после предыдущего цикла. Согласно другому варианту осуществления дополнительный цикл вводят через 45, 40, 35, 30, 25, 21, 20, 15, 14, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 или 1 сутки после предыдущего цикла.

**[0215]** Продолжительность цикла лечения зависит от предоставляемого лечения. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность цикла лечения варьирует от двух до шести недель. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность цикла лечения варьирует от четырех до шести недель. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность цикла лечения составляет 28 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления продолжительность цикла лечения составляет 56 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления цикл лечения длится одну, две, три или четыре недели. Согласно некоторым вариантам осуществления цикл лечения длится четыре недели. Число лечебных доз, запланированных в рамках каждого цикла, также варьирует в зависимости от лекарственных средств, подлежащих введению.

**[0216]** В некоторых случаях соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении 28-суточного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере одного 28-суточного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере двух 28-суточных циклов. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят ежесуточно субъекту по 28-суточной непрерывной схеме до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

**[0217]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении периода до около 7 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления сутки, в которые вводят соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарства, прерываются. Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство на протяжении около 7 суток подряд в 28-суточном цикле.

**[0218]** Согласно некоторым вариантам осуществления способ включает прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере одного 28-суточного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления IS исключает или уменьшает неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением ингибитора Р13К, такие как энтероколит (проявляющийся как диарея), токсичность для кожи, токсичность для печени (проявляющуюся повышением активности трансаминаз), легочную токсичность (проявляющуюся как неинфекционный пневмонит) и инфекции. Согласно некоторым вариантам осуществления IS исключает или уменьшает энтероколит, сыпь, трансаминит или их комбинации.

**[0219]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении 28 суток подряд в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по непрерывной схеме введения дозы (CS). Согласно некоторым вариантам

осуществления непрерывная схема введения дозы (CS) включает введение один раз в сутки соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства субъекту на протяжении 28 суток подряд в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления непрерывная схема введения дозы (CS) включает введение один раз в сутки соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства субъекту на протяжении 28 суток подряд в 28-суточном цикле до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. В некоторых случаях больные на CS сообщают о позднем проявлении случаев энтероколита и сыпи.

**[0220]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода до около 7 суток в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода до около 7 прерывающихся суток в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода до около 7 последовательных суток в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода до около 7 последовательных суток в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода 7 последовательных суток в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода 7 последовательных суток в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода 7 последовательных суток в 28-суточном цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода 7 последовательных суток в 28-суточном цикле.

вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS). Согласно некоторым вариантам осуществления прерывистая схема введения дозы (IS) включает введение один раз в сутки соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства субъекту на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле.

**[0221]** Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере трех 28-суточных циклов, при этом первые два 28-суточных цикла включают непрерывную схему ежесуточного введения дозы (CS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства, один раз в сутки на протяжении двух 28-суточных циклов; и третий 28-суточный цикл включает прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении первых 7 последовательных суток 28-суточного цикла. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере трех циклов, при этом первые два цикла включают непрерывную схему ежесуточного введения дозы (CS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении двух циклов; и последующий(ие) цикл(ы) включает(ют) прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении только первых 7 суток подряд в каждом последующем цикле. Согласно некоторым вариантам осуществления способов, представленных в настоящем документе, соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров,

смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении четырех или более 28-суточных циклов, при этом первые два или три 28-суточных цикла включают непрерывную схему ежедневного введения дозы (CS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении трех или более 28-суточных циклов; и последующий(ие) 28-суточный(ые) цикл(ы) включает(ют) прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении первых 7 последовательных суток 28-суточного цикла.

**[0222]** В некоторых случаях CS относится к непрерывному ежедневному введению дозы субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки по 28-суточной схеме с переходом на IS. В некоторых случаях CS относится к непрерывному ежедневному введению дозы субъекту соединение формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки по 28-суточной схеме на протяжении четырех или более циклов с последующим переходом на IS (т. е. позднее переходят на IS). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS) до прогрессирования заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления при прогрессировании заболевания субъекту возобновляют непрерывное ежедневное введение дозы (CS) соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

**[0223]** В определенных случаях режим лечения включает введение соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства на протяжении двух циклов непрерывного ежедневного введения (CS) с

последующим ежедневным введением на протяжении только первых семи суток каждого последующего цикла, при этом CS и IS циклы представляют собой 28-суточные циклы. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS) для снижения или уменьшения неблагоприятных побочных эффектов, связанных с ингибиторами PI3Kδ (например, энтероколита, сыпи и/или трансамината). Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS), что приводит к уменьшению или снижению частоты возникновения опосредованных иммунитетом токсичностей за счет восстановления TREG во время интервалов без лечения.

**[0224]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS), что приводит к стабилизации заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS), что приводит к регрессии заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS), что приводит к объективному ответу. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS) до тех пор, пока не перестанет наблюдаться стабилизация заболевания. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS) до тех пор, пока не будет наблюдаться прогрессирование заболевания.

**[0225]** В определенных случаях режим лечения включает введение соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства на протяжении двух циклов непрерывного ежедневного введения (CS) с последующим ежедневным введением на протяжении только первых семи суток каждого последующего (IS) цикла, при этом CS и IS циклы представляют собой 28-суточные циклы, при этом цикл IS повторяют до тех пор, пока регресс заболевания больше не будет наблюдаться. Согласно некоторым и дополнительным вариантам осуществления, если у субъекта наблюдается прогрессирование заболевания, субъекту возобновляют 28-суточные циклы непрерывного ежедневного введения (CS) до тех пор, пока не будет наблюдаться регресс или стабилизация заболевания.

**[0226]** В определенных случаях режим лечения включает введение соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства на протяжении двух 28-суточных циклов непрерывного ежедневного введения (CS) с последующим ежедневным введением на протяжении только первых семи суток каждого последующего (IS) 28-суточного цикла; если регресс или стабилизация заболевания больше не наблюдается у субъекта в цикле прерывистой схемы введения дозы (IS), то субъекту возобновляют 28-суточный цикл непрерывного ежедневного введения (CS) до тех пор, пока не будет наблюдаться регресс или стабилизация заболевания.

**[0227]** Согласно некоторым вариантам осуществления субъекту вводят около 60 мг соединения формулы (I) его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении периода 7 последовательных суток в 28-суточном цикле с последующим 21 сутками без терапии, при этом циклы повторяют каждые 28 суток.

**[0228]** Согласно некоторым вариантам осуществления введение около 60 мг соединения формулы (I) его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства субъекту, нуждающемуся в этом, один раз в сутки на протяжении периода 7 последовательных суток с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле обеспечивает стационарные концентрации в плазме, достаточные, чтобы ингибировать P13Kδ в целевых злокачественных В-клетках. Согласно следующим или дополнительным вариантам осуществления последующих 21 суток без лечения достаточно для восстановления популяции TREG (т. е. 7 суток для выведения соединения формулы (I) из

плазмы (~7 периодов полужизни) и 14 суток для восстановления TREG после выведения соединения формулы (I) из плазмы.

**[0229]** В некоторых случаях способ включает непрерывную схему ежедневного введения дозы (CS) на протяжении по меньшей мере двух 28-суточных циклов CS с последующей прерывистой схемой введения дозы (IS), включающей введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле после по меньшей мере двух 28-суточных циклов CS. Согласно некоторым вариантам осуществления схема введения дозы исключает или уменьшает неблагоприятные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением ингибитора Р13К, такие как энтероколит (проявляющийся как диарея), токсичности для кожи, токсичность для печени (проявляющаяся повышением активности трансаминаз), легочная токсичность (проявляющаяся неинфекционным пневмонитом) и инфекции. Согласно некоторым вариантам осуществления схема введения дозы исключает или уменьшает энтероколит, сыпь, трансаминит или их комбинации.

**[0230]** В некоторых случаях способ введения нескольких соединений включает введение соединений в пределах 48 часов или меньше друг относительно друга. Согласно некоторым вариантам осуществления введение осуществляют в пределах 24 часов, 12 часов, 6 часов, 3 часов, 1 часа или 15 минут. В некоторых случаях соединения вводят одновременно. Одним примером одновременного введения является инъекция одного соединения непосредственно до, после или в ходе перорального введения второго соединения, при этом термин «непосредственно» относится ко времени менее чем около 5 минут.

**[0231]** Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 30 мг, около 60 мг, около 120 мг, около 150 мг или около 180 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 60 мг. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 30 мг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 45 мг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его

фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 60 мг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 90 мг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 120 мг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 150 мг/сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят в количестве около 180 мг/сутки.

**[0232]** Для перорального введения фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих от около 1,0 до около 1000 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства согласно одному варианту осуществления, около 1, около 5, около 10, около 15, около 20, около 25, около 30, около 50, около 60, около 75, 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 приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства для симптоматической корректировки дозировки для больного, подлежащего лечению.

**[0233]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 30 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в сутки, в том числе один раз, два раза, три раза и четыре раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 30 мг ежедневно на протяжении 28 суток или 56 суток. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 30 мг ежедневно на протяжении 28 суток. Согласно другим конкретным вариантам

осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 30 мг ежедневно на протяжении 56 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 30 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

**[0234]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 45 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в сутки, в том числе один раз, два раза, три раза и четыре раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг ежедневно на протяжении 28 суток или 56 суток. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг ежедневно на протяжении 28 суток. Согласно другим конкретным вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг ежедневно на протяжении 56 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 45 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

**[0235]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 60 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в сутки, в том числе один раз, два раза, три раза и четыре раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту,

нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг ежедневно на протяжении 28 суток или 56 суток. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг ежедневно на протяжении 28 суток. Согласно другим конкретным вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг ежедневно на протяжении 56 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 60 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

**[0236]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 90 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в сутки, в том числе один раз, два раза, три раза и четыре раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг ежедневно на протяжении 28 суток или 56 суток. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг ежедневно на протяжении 28 суток. Согласно другим конкретным вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг ежедневно на протяжении 56 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления соединения формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 90 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

**[0237]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 120 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его

фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в сутки, в том числе один раз, два раза, три раза и четыре раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг ежедневно на протяжении 28 суток или 56 суток. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг ежедневно на протяжении 28 суток. Согласно другим конкретным вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг ежедневно на протяжении 56 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 120 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

**[0238]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 150 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в сутки, в том числе один раз, два раза, три раза и четыре раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг ежедневно на протяжении 28 суток или 56 суток. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг ежедневно на протяжении 28 суток. Согласно другим конкретным вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг ежедневно на протяжении 56 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или

пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 150 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

**[0239]** Согласно некоторым вариантам осуществления фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть составлены в форме таблеток, содержащих около 180 мг соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Фармацевтические композиции можно вводить в режиме от 1 до 4 раз в сутки, в том числе один раз, два раза, три раза и четыре раза в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг ежедневно на протяжении 28 суток или 56 суток. Согласно некоторым конкретным вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг ежедневно на протяжении 28 суток. Согласно другим конкретным вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг ежедневно на протяжении 56 суток. Согласно некоторым вариантам осуществления соединение формулы (I), или его изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят пациенту, нуждающемуся в этом, в количестве около 180 мг ежедневно до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

**[0240]** Однако следует учитывать, что конкретный уровень дозы и частота дозирования для любого конкретного больного могут варьировать и будут зависеть от множества факторов, включающих в себя активность конкретного применяемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия этого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, способ и время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть конкретного состояния и подвергаемого терапии реципиента.

#### **Готовые изделия**

**[0241]** Соединения, представленные в настоящем документе, также могут быть обеспечены в виде готового изделия с использованием упаковочных материалов, известных специалистам в данной области. См., например, патенты США №№ 5323907, 5052558 и 5033252. Примеры фармацевтических упаковочных материалов включают в себя без ограничения блистерные упаковки, бутылки, тубы, ингаляторы, насосы, пакеты, флаконы,

контейнеры, шприцы и любой упаковочный материал, подходящий для выбранного состава и предполагаемого пути введения и лечения.

**[0242]** Также в настоящем документе представлены наборы, которые при использовании практикующим врачом могут упрощать введение соответствующих количеств активных ингредиентов субъекту. Согласно некоторым вариантам осуществления набор, представленный в настоящем документе, включает в себя один или более контейнеров и дозированную форму соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

**[0243]** Согласно некоторым вариантам осуществления набор, представленный в настоящем документе, включает в себя один или более контейнеров и дозированную форму соединения формулы (I), или его изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства. Наборы, представленные в настоящем документе, могут дополнительно включать в себя устройства, которые используют для введения активных ингредиентов. Примеры таких устройств включают в себя без ограничения шприцы, безыгольные инъекторы, пакеты для капельницы, пластыри и ингаляторы.

**[0244]** Наборы, представленные в настоящем документе, могут дополнительно включать в себя фармацевтически приемлемые среды-носители, которые могут быть использованы для введения одного или более активных ингредиентов. Например, если активный ингредиент обеспечивают в твердой форме, которая должна быть восстановлена для парентерального введения, то набор может включать в себя запечатанный контейнер с подходящей средой-носителем, в которой активный ингредиент может быть растворен с получением стерильного раствора без частиц, который подходит для парентерального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей включают в себя без ограничения водные среды-носители, включающие в себя без ограничения воду для инъекций USP, хлорид натрия для инъекций, раствор Рингера для инъекций, декстрозу для инъекций, декстрозу и хлорида натрия для инъекций и лактат Рингера для инъекций; смешивающиеся с водой среды-носители, включающие в себя без ограничения этиловый спирт, полиэтиленгликоль и полипропиленгликоль; а также неводные среды-носители, включающие в себя без ограничения кукурузное масло, хлопковое масло, арахисовое масло, кунжутное масло, этилолеат, изопропилмиристан и бензилбензоат.

**[0245]** Настоящее раскрытие далее будет разъясняться с помощью следующих неограничивающих примеров.

### **Примеры**

[0246] Используемые в настоящем документе символы и условные обозначения, используемые в этих процессах, схемах и примерах, независимо от того, определено ли конкретное сокращение, согласуются с теми, которые используются в современной научной литературе, например, в the Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry. В частности, без ограничения в примерах и во всем настоящем описании могут использоваться следующие сокращения: г (граммы); мг (миллиграммы); мл (миллилитры); мкл (микролитры); М (молярный); mM (миллимолярный), мкМ (микромолярный); экв. (эквивалент); ммоль (миллимоли), Гц (герц), МГц (мегагерц); ч. или час. (час или часы); мин. (минуты) и MS (масс-спектрометрия).

[0247] Для всех следующих примеров могут быть использованы стандартные способы обработки и очистки, известные специалистам в данной области. Если не указано иное, все температуры выражены в °C (градусах Цельсия). Все реакции проводят при комнатной температуре, если не указано иное. Методики синтеза, иллюстрируемые в настоящем документе, предназначены для иллюстрации применимой химии посредством использования конкретных примеров, а не для указания объема настоящего раскрытия.

[0248] Синтез любой из формул, представленных в настоящем документе, например, формул (I), (II), (VII), (IX), (X), (XI), (XVI), описан в патенте США № 9056852 B2, который включен посредством ссылки для такого раскрытия.

[0249] **Пример 1.** В некоторых случаях сообщали о тяжелых случаях энтероколита, сыпи и трансаминаита в клиническом исследовании фазы 1b соединения A35 у пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями. В некоторых случаях о начале тяжелых связанных с иммунитетом токсичностей сообщали после периода введения дозы по CS более чем 2 циклов. Лимфоцитарный инфильтрат регистрировали в биоптатах, полученных от 1 больного с колитом и 1 больного с тяжелой кожной сыпью, включенных в исследование. Кроме того, терапию кортикостероидами описывали как эффективный подход к лечению пациентов, у которых в ходе исследования развивались диарея и сыпь.

[0250] **Пример 2 Исследование лечения рецидивных В-клеточных злокачественных новообразований**

[0251] После сообщений об отсроченном начале случаев энтероколита и сыпи у пациентов, получавших соединение A35, первоначально вводимое один раз в сутки по непрерывной схеме ежедневного введения дозы (CS) в 28-суточном цикле, оценивали альтернативный режим введения дозы с использованием прерывистой схемы введения дозы (IS). Гипотеза заключалась в том, что IS ингибиторов PI3K $\delta$ , в том числе соединения A35, может снижать частоту возникновения или снижать тяжесть опосредованных иммунитетом нежелательных

явлений (irAE), что обеспечивает восстановление TREG на протяжении интервалов без лечения. Кроме того, была выдвинута гипотеза, заключающаяся в том, что IS, как подход к лечению с более низкой интенсивностью дозы, может быть использована для повторного лечения пациентов, у которых возникли отсроченные irAE на CS или IS и которые выздоровели после прерывания лечения и короткого курса кортикостероидов.

**[0252]** Парсаклисиб при использовании введения дозы один раз в неделю после первоначального введения дозы один раз в сутки на протяжении двух 28-суточных циклов оценивали при IS. Предварительные данные указывают на снижение частоты возникновения тяжелых irAE, но высокую скорость прогрессирования опухоли при IS. Рационально разработанная IS в данном исследовании включала соединение A35, вводимое один раз в сутки на протяжении 7 последовательных суток с последующими 21 сутками без терапии, при этом циклы повторяли каждые 28 суток. Эта схема была основана на известном периоде полужизни соединения A35 в плазме и кинетических показателях восстановленной популяции TREG (фиг. 6А-6В).

**[0253]** У здоровых добровольцев и у пациентов с В-клеточными злокачественными новообразованиями соединение A35 характеризовалось демонстрируемым периодом полужизни в плазме приблизительно 28 часов. Известно, что введение перорального лекарственного средства за период, эквивалентный приблизительно 7 периодам полужизни, необходимо для достижения стационарных концентраций в плазме, необходимых для оптимальной противоопухолевой активности, и что период приблизительно 7 периодов полужизни необходим для выведения лекарственного средства из плазмы после перерыва в лечении. Восстановление популяции TREG происходит через приблизительно 14 суток после введения одной дозы иммунотоксина денилейкин-дифтитокс (ONTAK®) против CD25, лекарственного средства, как известно, подавляющего TREG. Таким образом, была выдвинута гипотеза, заключающаяся в том, что введение соединения A35 при 60 мг/сутки на протяжении 7 суток подряд приведет к стационарным концентрациям в плазме, достаточным для ингибирования PI3Kδ в целевых злокачественных В-клетках, и что 21 суток без лечения будет достаточно для восстановления популяции TREG, которые включают в себя 7 суток для выведения соединения A35 из плазмы (~7 периодов полужизни) и 14 суток для восстановления TREG после того, как соединение A35 выведено из плазмы.

**[0254]** Кроме того, поскольку происходит отсрочка тяжелых irAE у пациентов, получавших лечение соединением A35, первоначально вводимым один раз в сутки по непрерывной схеме ежесуточного введения дозы (CS) в 28-суточном цикле, о которых, как правило, сообщали после периода введения дозы по CS более чем 2 циклов, цель заключалась в том,

чтобы начать IS после 2 циклов CS. 2 цикла CS предназначены для циторедукции опухоли, а последующие циклы IS предназначены для поддержания контроля над заболеванием. Предварительные данные представляют предварительные доказательства того, что эта IS схема была успешной в снижении риска токсичностей без снижения эффективности лечения у большинства пациентов.

**[0255]** Представленный в настоящем документе анализ ограничен больными с вялотекущими В-клеточными злокачественными новообразованиями FL и CLL и его вариантом мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), поскольку они представляют собой однородную группу пациентов.

**[0256]** Предварительные данные подтверждают, что рационально разработанная IS, основанная на известном механизме действия соединения A35, его концентрации в плазме, периоде полужизни и кинетических показателях восстановления популяции TREG, по-видимому, снижает частоту возникновения тяжелых irAE без снижения эффективности лечения у большинства пациентов.

**[0257]** Прерывистая схема введения дозы демонстрирует улучшенную переносимость по сравнению с непрерывной схемой введения дозы.

**[0258]** Затем прерывистую схему введения дозы в сутки 1-7 28-суточного цикла оценивали после 2 циклов ежедневного введения дозы или  $\geq 3$  циклов ежедневного введения дозы по снижению риска связанных с иммунитетом нежелательных явлений. Для данного анализа группу на прерывистой схеме (IS) определяли как пациентов, которые получали соединение A35 отдельно или с ритуксимабом ежедневно на протяжении 2 циклов, затем переходили на прерывистую схему по 1 неделе на цикл, а группу на непрерывной схеме (CS) определяли как пациентов, которые переходили на прерывающееся введение дозы или переходили на прерывающееся введение дозы в цикле 4 или в более поздних циклах. Токсичность при CS контролировали путем перехода на IS. Прогрессирование заболевания при IS контролировали путем перехода на CS.

**[0259]** В текущем исследовании фазы 1b соединение A35 вводили в качестве единственного средства больным с рецидивными В-клеточными злокачественными новообразованиями. Пациентов зачисляли в 3 когорты.

- Группа А: 31 больной, включенный в фазу повышения дозы исследования, с соединением A35, вводимым в качестве единственного средства при дозе 60, 120 и 180 мг/сутки. В группе А все больные начинали получать соединение A35 при CS. Через приблизительно 1,5 года после начала исследования 17 пациентов, проходящих лечение, переводили на IS для предупреждения отсроченных опосредованных иммунитетом токсичностей после различной продолжительности

воздействия при CS. Демографические данные и характеристики заболевания в когорте повышения дозы показаны в **таблице 1**.

**Таблица 1.** Исходные характеристики в когорте повышения дозы

	<b>FL</b> <b>N = 22</b>	<b>CLL/SLL</b> <b>N = 9</b>	<b>Всего</b> <b>N = 31</b>
Возраст в годах, медиана (диапазон)	65 (47-76)	60 (50-79)	65 (47-79)
Мужчины, N (%)	14 (64%)	7 (78%)	21 (68%)
Число предыдущих терапий, медиана (диапазон)	2 (1-5)	1 (1-2)	1 (1-5)
Субъекты с предварительной терапией антителом против CD20, N (%)	22 (100%)	7 (78%)	29 (94%)
Субъекты с предварительной алкилирующей терапией, N (%)	19 (86%)	8 (89%)	27 (87%)
Субъекты с лимфатическими узлами $\geq 5$ см, N (%)	11 (50%)	5 (56%)	16 (52%)

- Группа В: 21 больной, включенный в расширенную когорту текущего исследования до 30 пациентов, которым вводили соединение А35 в качестве единственного средства при 60 мг/сутки на CS на протяжении 2 циклов, затем переключали на IS в цикле 3 (N = 17) или в более поздних циклах (N = 4).

**[0260]** Группа А. Монотерапия на CS с более поздним переключением на IS

**[0261]** 31 больной получал монотерапию соединения А35 при дозах  $\geq 60$  мг ежедневно на CS, из которых 2 прекратили прием соединения А35 в первых 2 циклах терапии, а 29 получали  $> 2$  циклов.

**[0262]** Сообщали об очень высокой частоте ответа заболевания у 30 пациентов, которых можно было оценивать по ответу в когорте с повышением дозы, как при FL, так и при CLL/SLL, без разницы в частоте ответа для трех оцениваемых доз (**таблица 2**).

**Таблица 2.** Частота ответа с соединением А35 отдельно

	<b>60 мг</b> <b>N = 12</b>	<b>120 мг</b> <b>N = 12</b>	<b>180 мг</b> <b>N = 6</b>	<b>Всего</b> <b>N = 30</b>
FL (N = 21 оцениваемый)	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 5	<i>n</i> = 21
Общая частота ответа	5 (83%)	9 (90%)	4 (80%)	18 (86%)
Морфологический и/или метаболический полный ответ	2 (33%)	4 (40%)	0	6 (21%)
CLL/SLL (N = 9)	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 2	<i>n</i> = 1	<i>n</i> = 9
Общая частота ответа	6 (100%)	2 (100%)	1 (100%)	9 (100%)
Морфологический полный ответ	3 (50%)	0	0	3 (33%)
Все оцениваемые больные (N = 30)	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 30
Общая частота ответа	11 (92%)	11 (92%)	5 (83%)	27 (90%)
Морфологический и/или метаболический полный ответ	5 (42%)	4 (33%)	0	9 (30%)

**[0263]** Совокупность результатов для групп А и В показывает, что соединение А35 отдельно обеспечивает высокую частоту ответа как при рецидивной FL, так и при CLL/SLL, а также при введении по IS или CS (**таблица 3**).

**Таблица 3.** Частота ответа с соединением А35 отдельно у пациентов, оцениваемых по ответу\*

<b>Группы пациентов</b>	<b>FL</b> <b>N = 38</b>	<b>CLL/SLL</b> <b>N = 11</b>	<b>Всего</b> <b>N = 49</b>
Соединение А35 отдельно по IS или CS	30/38 (79%)	11/11 (100%)	41/49 (84%)
Группа по IS	9/14 (64%)	2/2 (100%)	11/16 (69%)
Группа по CS	21/24 (88%)	9/9 (100%)	30/33 (91%)

\*По меньшей мере одно оценивание после исходного визита.

**[0264]** Разрабатывали IS для снижения риска отсроченных токсичностей, наблюдаемых с ингибиторами PI3K и, как полагают, связанных с целевым эффектом ингибирования PI3K в иммунных клетках. Частота возникновения тяжелых нежелательных явлений, представляющих особый интерес (AESI), связанных с ингибированием PI3K, была существенно снижена при введении дозы по IS по сравнению с введением дозы по CS (**таблицы 4 и 5**).

**Таблица 4.** Нежелательные явления, представляющие особый интерес, с соединением А35, вводимым по IS или CS при FL

АЕСІ	Все степени			Относительная степень 3		
	Все (N = 40)	Группа по CS (N = 25)	Группа по IS (N = 15)	Все (N = 40)	Группа по CS (N = 25)	Группа по IS (N = 15)
Диарея/колит	17 (42,5%)	10 (40,0%)	7 (46,7%)*	6 (15,0%)	5 (20,0%)	1 (6,7%)
Сыпь, все типы	12 (30,0%)	11 (44,0%)	1 (6,7%)	4 (10,0%)	4 (16,0%)	0
Повышенная активность ALT/AST	9 (22,5%)	6 (24,0%)	3 (20,0%)	3 (7,5%)	3 (12,0%)	0
Пневмония/ пневмонит	2 (5,0%)	2 (8,0%)	0	2 (5,0%)	2 (8,0%)	0
Мукозит	6 (15,0%)	6 (24,0%)	0	1 (2,5%)	1 (4,0%)	0

\*Исключен 1 субъект, у которого была диарея после POD, и 1 субъект, у которого была диарея, которая длилась только один день без изменения дозы.

**Таблица 5.** Нежелательные явления, представляющие особый интерес, с соединением А35, вводимым по IS или CS при CLL/SLL

АЕСІ	Все степени			Относительная степень 3		
	Все (N = 17)	Группа по CS (N = 9)	Группа по IS (N = 8)	Все (N = 17)	Группа по CS (N = 9)	Группа по IS (N = 8)
Диарея/колит	9 (52,9%)	6 (66,7%)	3 (37,5%)	4 (23,5%)	3 (33,3%)	1 (12,5%)
Сыпь, все типы	6 (35,3%)	4 (44,0%)	2 (25,0%)	0	0	0
Повышенная активность ALT/AST	2 (11,8%)	2 (22,2%)	0	0	0	0
Пневмония/ пневмонит	3 (17,6%)	3 (33,3%)	0	3 (17,6%)	3 (33,3%)	0
Мукозит	1 (5,9%)	1 (11,1%)	0	0	0	0

[0265] Таким образом, данные подтверждают, что введение соединения A35 по IS снижает частоту возникновения или откладывает начало опосредованных иммунитетом токсичностей без снижения эффективности лечения.

**Таблица 6.** Распределение пациентов при прерывающейся или непрерывной схеме в группе, получающей соединение A35 отдельно

<b>Распределение пациентов</b>	<b>Группа по CS (N = 25)</b>	<b>Группа по IS (N = 15)</b>
Продолжающие принимать терапию	10 (40%)	11 (73%)
Прекратившие принимать терапию		
Прогрессирующее заболевание	5 (20%)	3 (20%)
Нежелательное явление	4 (16%)	0
Трансплантация стволовых клеток	3 (12%)	1 (7%)
Отзыв согласия	3 (12%)	0
Последующее наблюдение (месяцы)		
Медиана (диапазон)	6,0 (0,9-25,8)	5,5 (0,9-15,5)

[0266] **Пример 3. Исследование фазы 2 соединения A35 у субъектов с фолликулярной лимфомой после неэффективности двух или более предыдущих системных терапевтических средств**

[0267] Больные будут включены в глобальное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для сравнения эффективности и безопасности соединения A35, вводимого по CS или CS × 2 цикла, а затем по IS, в большой когорте пациентов с рецидивной FL. Коррелятивное иммунное исследование выполняется на подгруппе пациентов, включенных в исследование, для оценки эффекта соединения A35 на подмножества Т-клеток, в том числе TREG, и любой возможной связи между TREG и отсроченных связанных с иммунитетом токсичностей.

[0268] Краткое описание. Это исследование представляет собой исследование ингибитора PI3Kδ соединения A35 на субъектах с рецидивной/рефрактерной фолликулярной лимфомой (FL) после неэффективности по меньшей мере 2 предшествующих линий системной терапии.

[0269] Подробное описание. Это исследование представляет собой глобальное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое с 2 группами исследование фазы 2 ингибитора PI3Kδ соединения A35 у субъектов с рецидивной/рефрактерной фолликулярной лимфомой после неэффективности по меньшей

мере 2 предыдущих линий системной терапии, которые должны были включать в себя антитело против CD20 и химиотерапию с алкилирующим средством или аналогом пурина. В данном исследовании будут оценивать эффективность и безопасность соединения A35, вводимого с использованием двух разных схем: ежесуточно непрерывно или ежесуточно непрерывно на протяжении 2 циклов, затем ежесуточно на протяжении первых 7 суток каждого последующего цикла. Приблизительно 165 субъектов будут рандомизированы в данном исследовании.

**[0270]** Схема исследования: исследование фазы 2 с двумя группами.

Распределение: рандомизированное.

Модель вмешательства: параллельное оценивание.

Маскировка: квадрупольная (участник, предоставляющий услугу специалист, исследователь, проводящий оценку исходов эксперт).

**[0271]** Группы и вмешательства

Соединение A35 обеспечивают в виде капсулы для перорального приема.

**Группа А.** Непрерывная схема. Соединение A35 вводят ежесуточно непрерывно. Соединение A35 представляет собой капсулу, которую принимают перорально один раз в сутки (60 мг/сутки).

**Группа В.** Прерывистая схема. Соединение A35 вводят ежесуточно непрерывно на протяжении 2 циклов, затем ежесуточно на протяжении первых 7 суток каждого последующего цикла.

**[0272]** Первичная оценка исхода

1. Частота объективного ответа (ORR) [временной интервал: 2 года].

ORR соединения A35 при рецидивной фолликулярной лимфоме, определяемая как лучшая частота полного ответа (CR) или частичного ответа (PR) в соответствии с Критериями ответа Лугано (Cheson 2014), как определено Комитетом по независимой оценке ответов (IRRC).

2. Переносимость соединения A35 [временной интервал: 2 года].

Переносимость соединения A35, определяемая как частота АЕ, требующих изменения схемы введения дозы или прекращения приема исследуемого лекарственного средства (AERDM).

**[0273]** Вторичные оценки исхода

1. Эффективность соединения A35 по оценке IRRC [временной интервал: 2 года].

- a. Продолжительность ответа (DOR) среди субъектов с объективным ответом.
- b. Частота полного ответа (CR).
- c. Выживаемость без прогрессирования (PFS).

2. Эффективность соединения A35, оцениваемая исследователем [временной интервал: 2 года].

- a. Частота объективного ответа (ORR).
- b. Продолжительность ответа (DOR) среди субъектов с объективным ответом.
- c. Частота полного ответа (CR).
- d. Выживаемость без прогрессирования (PFS).

3. Общая выживаемость (OS) [временной интервал: 2 года].

Общая выживаемость

4. Профиль безопасности соединения A35 [временной интервал: 2 года].

Общая частота возникновения АЕ и время до случаев АЕRDM

5. Для оценивания РК соединения A35 [временной интервал: 6 месяцев]. Оценка РК.

#### **[0274] Критерии зачисления в исследование**

Взрослые, включаемые в исследование: 18 лет и старше.

Полы, включаемые в исследование: все.

Гендерные различия: нет.

Участие здоровых добровольцев: нет.

#### **[0275] Критерии включения в исследование**

1. Гистологически подтвержденный диагноз FL в соответствии с классификационной схемой Всемирной организации здравоохранения (WHO), ограниченный степенью 1, 2 или 3а.

2. Прогрессирование заболевания после по меньшей мере 2 предыдущих системных терапевтических средств по поводу FL.

3. Отсутствие предшествующей терапии ингибиторами PI3Kδ.

4. Отсутствие прогрессирования заболевания при предшествующей терапии ингибиторами тирозинкиназы Брутона (BTK).

5. По меньшей мере одно двумерно измеряемое узловое поражение размером  $> 1,5$  см в самом длинном диаметре по данным компьютерной томографии (СТ) в соответствии с классификацией Лугано.

6. Адекватные гематологические, почечные и печеночные параметры при скрининге, за исключением случаев, когда отклонения от нормальных значений являются следствием FL по оценке исследователя.

7. QT-интервал, скорректированный по формуле Фридерика (QTcF)  $\leq 450$  миллисекунд (мс).

8. Фракция выброса левого желудочка (LVEF)  $\geq$  институционального нижнего предела нормы, измеренного с помощью эхокардиограммы.

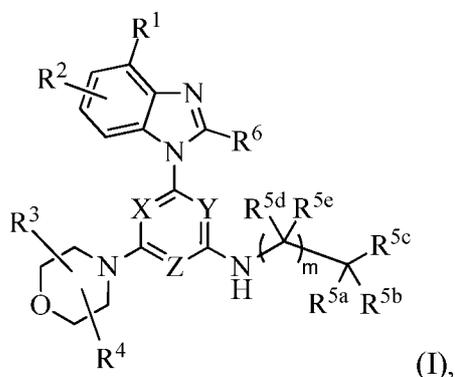
**[0276] Критерии исключения**

1. Известная активная гистологическая трансформация FL в агрессивную лимфому.
2. Любое неконтролируемое клинически значимое заболевание.
3. Субъекты, у которых был положительный результат на поверхностный антиген гепатита В и/или антитело против ядерного антигена гепатита В, плюс положительный результат на гепатит В.
4. Текущий или перенесенный вызванный лекарственным средством пневмонит.
5. История клинически значимых сердечно-сосудистых аномалий.
6. История клинически значимых состояний ЖКТ.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной фармацевтической композиции, состоящей из:

(i) около 30 мг, около 60 мг, около 120 мг или около 180 мг соединения формулы (I):



или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата;

при этом

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>X</sup>, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; при этом R<sup>X</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро;

(b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил

или гетероциклил; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -

OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -

OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -

NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -

NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -

S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>; при этом каждый R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup> независимо представляет собой

(i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> вместе с атомом N, к которому

они присоединяются, образуют гетероциклил;

каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup>

соединяются вместе с образованием связи, C<sub>1-6</sub>алкилена, C<sub>1-6</sub>гетероалкилена, C<sub>2-6</sub>алкенилена

или C<sub>2-6</sub>гетероалкенилена;

R<sup>5a</sup> представляет собой (a) водород или галоген; (b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил,

C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -

C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -

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

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

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

каждый  $\text{R}^3$  и  $\text{R}^4$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (b)  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{2-6}$ алкенил,  $\text{C}_{2-6}$ алкинил,  $\text{C}_{3-10}$ циклоалкил,  $\text{C}_{6-14}$ арил,  $\text{C}_{7-15}$ аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (c)  $-\text{C(O)R}^{1a}$ ,  $-\text{C(O)OR}^{1a}$ ,  $-\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{C(NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{OR}^{1a}$ ,  $-\text{OC(O)R}^{1a}$ ,  $-\text{OC(O)OR}^{1a}$ ,  $-\text{OC(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{OC(=NR}^{1a})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{OS(O)R}^{1a}$ ,  $-\text{OS(O)}_2\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{OS(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{OS(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)R}^{1d}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)OR}^{1d}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{C(=NR}^{1d})\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)R}^{1d}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{R}^{1d}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{NR}^{1a}\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ,  $-\text{SR}^{1a}$ ,  $-\text{S(O)R}^{1a}$ ,  $-\text{S(O)}_2\text{R}^{1a}$ ,  $-\text{S(O)NR}^{1b}\text{R}^{1c}$  или  $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{1b}\text{R}^{1c}$ ;

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

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

$m$  равняется 0 или 1; и

$n$  равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом 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 или четырьмя заместителями Q, при этом каждый заместитель Q независимо выбран из (а) оксо, циано, галогена 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, 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  $-S(O)_2NR^bR^c$ , при этом 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 присоединяются, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ;

при этом каждый  $Q^a$  независимо выбран из группы, состоящей из (а) оксо, циано, галогена 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  $-S(O)_2NR^fR^g$ ; при этом 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 присоединяются, образуют гетероциклил; и (ii) одного или более фармацевтически приемлемых носителей.

2. Способ по п. 1, при 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 приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

3. Способ по п. 1 или п. 2, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту ежесуточно.

4. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки, два раза в сутки или три раза в сутки.

5. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки.

6. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором субъекту вводят около 60 мг/сутки соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

7. Способ по любому из пп. 1-6, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении 28-суточного цикла.

8. Способ по любому из пп. 1-7, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере одного 28-суточного цикла.

9. Способ по любому из пп. 1-8, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере двух 28-суточных циклов.

10. Способ по любому из пп. 1-9, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении периода до около 7 суток.

11. Способ по любому из пп. 1-10, при котором сутки, в которые вводят соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарства, прерываются.

12. Способ по любому из пп. 1-11, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства на протяжении около 7 суток подряд в 28-суточном цикле.

13. Способ по п. 1 или п. 12, при этом способ включает прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле.

14. Способ по п. 13, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

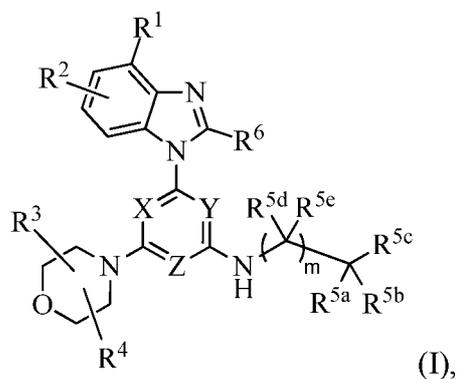
15. Способ по любому из пп. 1-8, при этом способ включает непрерывную схему ежесуточного введения дозы (CS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 28 суток подряд в 28-суточном цикле.

16. Способ по п. 15, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере двух 28-суточных циклов CS.

17. Способ по п. 16, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в неделю после по меньшей мере двух 28-суточных циклов CS до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

18. Способ по п. 17, дополнительно включающий IS, которая включает введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле после по меньшей мере двух 28-суточных циклов CS.

19. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата; при этом

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>X</sup>, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; при этом R<sup>X</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>2-6</sub>алкенил, C<sub>2-6</sub>алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; при этом 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 присоединяются, образуют гетероциклил;

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R^3$  и  $R^4$  соединяются 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 галоген; (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) галоген; (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;

каждый  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо представляет собой (a) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

каждый  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; или (d) если один раз встречающийся  $R^{5f}$  и один раз встречающийся  $R^{5g}$  присоединяются к одному и тому же атому углерода, то  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, 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;

$m$  равняется 0 или 1; и

$n$  равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом 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 или четырьмя заместителями Q, при этом каждый заместитель Q независимо выбран из (а) оксо, циано, галогена 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, 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  $-S(O)_2NR^bR^c$ , при этом 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 присоединяются, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ;

при этом каждый  $Q^a$  независимо выбран из группы, состоящей из (а) оксо, циано, галогена 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  $-S(O)_2NR^fR^g$ , при этом каждый  $R^e$ ,  $R^f$  и  $R^g$  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)  $R^f$  и  $R^g$  вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ;

OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, -SR<sup>e</sup>, -S(O)R<sup>e</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, -S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> и -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; при этом каждый R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1-6</sub>-алкил, C<sub>2-6</sub>-алкенил, C<sub>2-6</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>-циклоалкил, C<sub>6-14</sub>-арил, C<sub>7-15</sub>-аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R<sup>f</sup> и R<sup>g</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил; при этом соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту один раз в сутки на протяжении периода около 7 суток в 28-суточном цикле.

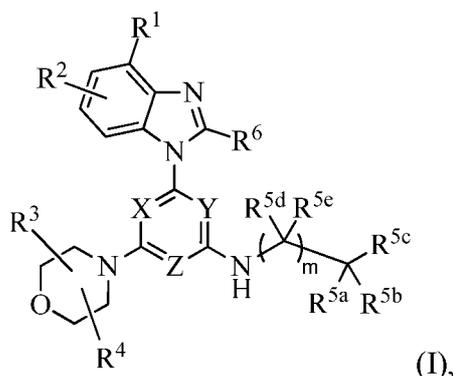
20. Способ по п. 19, при котором сутки, в которые вводят соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарства, прерываются.

21. Способ по п. 19 или п. 20, включающий введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства на протяжении около 7 суток подряд в 28-суточном цикле.

22. Способ по любому из пп. 19-21, при этом способ включает прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле.

23. Способ по п. 22, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере одного 28-суточного цикла.

24. Способ лечения рака, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата;

при этом

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>X</sup>, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; при этом R<sup>X</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-алкил;

каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>; при этом каждый R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероцикл;

каждый R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1</sub>-алкил; или R<sup>3</sup> и R<sup>4</sup> соединяются вместе с образованием связи, C<sub>1</sub>-алкилена, C<sub>1-6</sub>гетероалкилена, C<sub>2</sub>-алкенилена или C<sub>2-6</sub>гетероалкенилена;

R<sup>5a</sup> представляет собой (a) водород или галоген; (b) C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>;

$R^{5b}$  представляет собой (а) галоген; (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;

каждый  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

каждый  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; или (d) если один раз встречающийся  $R^{5f}$  и один раз встречающийся  $R^{5g}$  присоединяются к одному и тому же атому углерода, то  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, 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;

$m$  равняется 0 или 1; и

$n$  равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом 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 или четырьмя заместителями  $Q$ , при этом каждый заместитель  $Q$  независимо выбран из (а) оксо, циано, галогена 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 или гетероциклила;

14арила, С<sub>7-15</sub>аралкила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>; и (с) –C(O)R<sup>a</sup>, –C(O)OR<sup>a</sup>, –C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –OR<sup>a</sup>, –OC(O)R<sup>a</sup>, –OC(O)OR<sup>a</sup>, –OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –OS(O)R<sup>a</sup>, –OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, –OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, –NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, –SR<sup>a</sup>, –S(O)R<sup>a</sup>, –S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, –S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup> и –S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, при этом каждый R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup> и R<sup>d</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>3-10</sub>циклоалкил, С<sub>6-14</sub>арил, С<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>; или (iii) R<sup>b</sup> и R<sup>c</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>; при этом каждый Q<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из (а) оксо, циано, галогена и нитро; (b) С<sub>1-6</sub>алкила, С<sub>2-6</sub>алкенила, С<sub>2-6</sub>алкинила, С<sub>3-10</sub>циклоалкила, С<sub>6-14</sub>арила, С<sub>7-15</sub>аралкила, гетероарила и гетероциклила; и (с) –C(O)R<sup>e</sup>, –C(O)OR<sup>e</sup>, –C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –C(NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –OR<sup>e</sup>, –OC(O)R<sup>e</sup>, –OC(O)OR<sup>e</sup>, –OC(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –OC(=NR<sup>e</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –OS(O)R<sup>e</sup>, –OS(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, –OS(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –NR<sup>e</sup>C(O)R<sup>h</sup>, –NR<sup>e</sup>C(O)OR<sup>h</sup>, –NR<sup>e</sup>C(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –NR<sup>e</sup>C(=NR<sup>h</sup>)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –NR<sup>e</sup>S(O)R<sup>h</sup>, –NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>h</sup>, –NR<sup>e</sup>S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –NR<sup>e</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>, –SR<sup>e</sup>, –S(O)R<sup>e</sup>, –S(O)<sub>2</sub>R<sup>e</sup>, –S(O)NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup> и –S(O)<sub>2</sub>NR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>; при этом каждый R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, R<sup>g</sup> и R<sup>h</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) С<sub>1-6</sub>алкил, С<sub>2-6</sub>алкенил, С<sub>2-6</sub>алкинил, С<sub>3-10</sub>циклоалкил, С<sub>6-14</sub>арил, С<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероциклил; или (iii) R<sup>f</sup> и R<sup>g</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероциклил, при этом способ включает по меньшей мере три 28-суточных цикла,

при этом

(i) первые два цикла включают непрерывную схему ежедневного введения дозы (CS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 28 суток подряд в 28-суточном цикле; и

(ii) третий и последующие циклы включают прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении 7 суток подряд с последующими 21 сутками без лечения в 28-суточном цикле.

25. Способ по любому из пп. 13, 14 или 22-24, при котором Т-клетки восстанавливаются и/или повторно размножаются на протяжении 21 суток без лечения.

26. Способ по любому из пп. 13, 14 или 22-25, при котором регуляторные Т-клетки (TREG) и/или эффекторные Т-клетки восстанавливаются и/или восстанавливают популяцию на протяжении 21 суток без лечения.

27. Способ по любому из пп. 13, 14 или 22-26, при котором снижается частота случаев по меньшей мере одной токсичности.

28. Способ по п. 27, при котором по меньшей мере одна токсичность представляет собой энтероколит, токсичность для кожи, токсичность для печени, токсичность для легких, инфекцию или любую их комбинацию.

29. Способ по любому из пп. 19-28, при котором субъекту вводят около 60 мг соединения формулы (I) его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

30. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором рак представляет собой острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, миелодиспластический синдром, рефрактерную анемию, рефрактерную анемию с кольцевидными сидеробластами, рефрактерную анемию с избытком бластов, рефрактерную анемию с избытком бластов на стадии трансформации, предлейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз; истинную полицитемию, болезнь Ходжкина, неходжкинскую болезнь, множественную миелому, макроглобулинемию Вальденстрема; моноклональную гаммапатию неясного генеза, доброкачественную моноклональную гаммапатию, болезнь тяжелых цепей, саркому костей и соединительной ткани, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак надпочечников, рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы, рак гипофиза, рак глаз, рак влагалища, рак вульвы, рак шейки матки, рак матки, рак яичников, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак печени, гепатоцеллюлярную карциному, гепатобластому, рак желчного пузыря,

аденокарциному, холангиокарциному, рак легких, рак яичек, рак предстательной железы, рак полового члена; рак ротовой полости, базальный рак, рак слюнной железы, рак глотки, рак кожи, рак почек, рак мочевого пузыря, миксосаркому, остеогенную саркому, эндотелиосаркому, лимфангио-эндотелиосаркому, мезотелиому, синовиому, гемангиобластому, эпителиальную карциному, цистаденокарциному, бронхогенную карциному, карциному потовых желез, карциному сальных желез, папиллярную карциному или папиллярную аденокарциному.

31. Способ по п. 30, при котором рак представляет собой лейкоз, лимфому, множественную миелому, саркому, опухоль головного мозга, рак молочной железы, рак надпочечников, рак щитовидной железы, рак поджелудочной железы, рак гипофиза, рак шейки матки, рак яичников, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак печени, рак легких, рак яичек, рак предстательной железы или рак кожи.

32. Способ по п. 30, при котором рак представляет собой острый лейкоз, острый лимфоцитарный лейкоз, острый миелоцитарный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз (CMML), хронический миелоцитарный (гранулоцитарный) лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, волосатоклеточный лейкоз, болезнь Ходжкина, неходжкинскую болезнь, вялотекущую множественную миелому, несекреторную миелому, остеосклеротическую миелому, лейкоз плазматических клеток, солитарную плазмоцитому, экстрамедуллярную плазмоцитому, глиому, астроцитому, глиому ствола головного мозга, эпендимому, олигодендроглиому, неглиальную опухоль, невриному слухового нерва, краниофарингиому, медуллобластому, менингиому, пинеоцитому, пинеобластому, первичную лимфому головного мозга, диффузную злокачественную лимфому, немелкоклеточный рак легкого, крупноклеточную карциному, мелкоклеточный рак легкого или базальноклеточную карциному.

33. Способ по п. 30, при котором рак представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз или неходжкинскую лимфому.

34. Способ по п. 30, при этом рак представляет собой гематологические рак или злокачественное новообразование.

35. Способ по п. 30, при этом рак представляет собой В-клеточное злокачественное новообразование.

36. Способ по п. 30, при 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 высокого риска (CLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому (SLL), мелкоклеточную лимфоцитарную лимфому высокого риска (SLL), фолликулярную лимфому (FL), диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL), лимфому из мантийных клеток (MCL), макроглобулинемию Вальденстрема, множественную миелому, экстранодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, нодальную В-клеточную лимфому из клеток маргинальной зоны, лимфому Беркитта, неберкиттскую В-клеточную лимфому высокой степени злокачественности, первичную медиастинальную В-клеточную лимфому (PMBL), иммунобластную крупноклеточную лимфому, В-лимфобластную лимфому из клеток-предшественников, В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, лимфоплазмоцитарную лимфому, лимфому маргинальной зоны селезенки, плазмноклеточную миелому, плазмцитому, медиастинальную В-крупноклеточную лимфому (вилочковой железы), внутрисосудистую В-крупноклеточную лимфому, первичную эффузионную лимфому или лимфоматоидный гранулематоз.

37. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором рак представляет собой неходжкинскую лимфому диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (DLBCL).

38. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором рак представляет собой рецидивную/рефрактерную диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому (г/г DLBCL).

39. Способ по п. 37 или п. 38, при котором диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома является лимфомой из активированной В-клетки (ABC DLBCL) или из В-клетки зародышевого центра (GCB DLBCL).

40. Способ по любому из пп. 1-39, при котором рак представляет собой фолликулярную лимфому (FL).

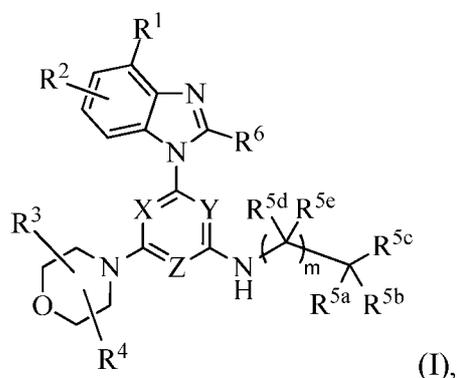
41. Способ по любому из пп. 1-40, при котором рак представляет собой рецидивную/рефрактерную фолликулярную лимфому.

42. Способ по любому из пп. 1-41, при котором рак представляет собой рецидивную/рефрактерный фолликулярную лимфому после неэффективности по меньшей мере двух предыдущих линий системной терапии у субъекта.

43. Способ по п. 42, при котором системная терапия включает в себя антитело против CD20 и химиотерапию с алкилирующим средством или аналогом пурина.

44. Способ лечения фолликулярной лимфомы (FL), предусматривающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, одной фармацевтической композиции, состоящей из:

(i) соединения формулы (I):



или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или фармацевтически приемлемых соли, сольвата или гидрата; при этом

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>X</sup>, при условии, что по меньшей мере два из X, Y и Z представляют собой атомы азота; при этом R<sup>X</sup> представляет собой водород или C<sub>1</sub>-алкил;

каждый R<sup>1</sup> и R<sup>2</sup> независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген или нитро; (b) C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (c) -C(O)R<sup>1a</sup>, -C(O)OR<sup>1a</sup>, -C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OR<sup>1a</sup>, -OC(O)R<sup>1a</sup>, -OC(O)OR<sup>1a</sup>, -OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)R<sup>1a</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>, -SR<sup>1a</sup>, -S(O)R<sup>1a</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>, -S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup> или -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>; при этом каждый R<sup>1a</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>1c</sup> и R<sup>1d</sup> независимо представляет собой (i) водород; (ii) C<sub>1</sub>-алкил, C<sub>2</sub>-алкенил, C<sub>2</sub>-алкинил, C<sub>3-10</sub>циклоалкил, C<sub>6-14</sub>арил, C<sub>7-15</sub>аралкил, гетероарил или гетероцикл; или (iii) R<sup>1b</sup> и R<sup>1c</sup> вместе с атомом N, к которому они присоединяются, образуют гетероцикл;

каждый  $R^3$  и  $R^4$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил; или  $R^3$  и  $R^4$  соединяются 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 (а) водород или галоген; (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 (а) галоген; (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;

каждый  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ;

каждый  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  независимо представляет собой (а) водород или галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; или (d) если один раз встречающийся  $R^{5f}$  и один раз встречающийся  $R^{5g}$

присоединяются к одному и тому же атому углерода, то  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  вместе с атомом углерода, к которому они присоединяются, 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;

$m$  равняется 0 или 1; и

$n$  равняется 0, 1, 2, 3 или 4;

при этом 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 или четырьмя заместителями  $Q$ , при этом каждый заместитель  $Q$  независимо выбран из (а) оксо, циано, галогена 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, 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  $-S(O)_2NR^bR^c$ , при этом 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 присоединяются, образуют гетероциклил, который дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ ; при этом каждый  $Q^a$  независимо выбран из группы, состоящей из (а) оксо, циано, галогена 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  $-S(O)_2NR^fR^g$ ; при этом 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 присоединяются, образуют гетероциклил; и

(ii) одного или более фармацевтически приемлемых носителей.

45. Способ по п. 44, при котором FL представляет собой рецидивную/рефрактерную FL.

46. Способ по п. 45, при котором рак представляет собой рецидивную/рефрактерную FL после неэффективности по меньшей мере двух предыдущих линий системной терапии у субъекта.

47. Способ по п. 46, при котором системная терапия включает в себя антитело против CD20 и химиотерапию с алкилирующим средством или аналогом пурина.

48. Способ по любому из пп. 44-47, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту перорально.

49. Способ по любому из пп. 44-48, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство составляют в виде таблетки или капсулы.

50. Способ по любому из пп. 44-49, при котором субъекту вводят около 30 мг, около 60 мг, около 120 мг или около 180 мг соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства.

51. Способ по любому из пп. 44-50, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении по меньшей мере одного 28-суточного цикла.

52. Способ по любому из пп. 44-50, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту на протяжении двух 28-суточных циклов.

53. Способ по любому из пп. 44-50, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят ежедневно субъекту по непрерывной схеме до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности.

54. Способ по п. 53, при котором цикл представляет собой 28-суточный цикл.

55. Способ по любому из пп. 44-50, при этом способ включает по меньшей мере три цикла,

при этом

(i) первые два цикла включают непрерывную схему ежедневного введения дозы (CS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении двух циклов; и

(ii) последующий(ие) цикл(ы) включает(ют) прерывистую схему введения дозы (IS), включающую введение субъекту соединения формулы (I) или его энантиомера, смеси энантиомеров, смеси двух или более диастереомеров, или изотопного варианта, или его фармацевтически приемлемых соли, сольвата, гидрата или пролекарства один раз в сутки на протяжении только первых 7 суток подряд в каждом последующем цикле.

56. Способ по п. 55, при котором каждые из CS и IS циклов представляют собой 28-суточные циклы.

57. Способ по п. 55 или п. 56, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту по прерывистой схеме введения дозы (IS), пока не произойдет прогрессирование заболевания.

58. Способ по п. 57, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят ежедневно

субъекту по непрерывной схеме ежесуточного введения дозы (CS), после того как происходит прогрессирование заболевания при прерывистой схеме введения дозы (IS).

59. Способ по любому из пп. 1-58, при котором  $R^{5b}$  представляет собой (a) галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ .

60. Способ по любому из пп. 1-58, при котором  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  каждый независимо представляет собой (a) галоген; (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  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ .

61. Способ по п. 60, при котором каждый  $R^{5a}$  и  $R^{5b}$  представляет собой метил, необязательно замещенный одним, двумя или тремя галогенами.

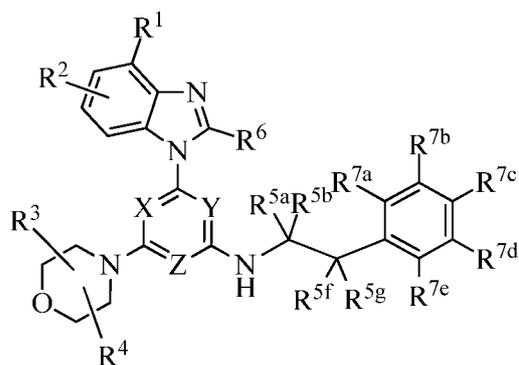
62. Способ по любому из пп. 1-61, при котором  $n$  равняется 1.

63. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором каждый  $R^{5f}$  и  $R^{5g}$  представляет собой водород.

64. Способ по любому из пп. 1-61, при котором  $n$  равняется 0.

65. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором  $m$  равняется 0.

66. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (I) характеризуется формулой (XI):



Формула (XI),

или представляет собой его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство; при этом

каждый  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  и  $R^{7e}$  независимо представляет собой (a) водород, циано, галоген 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 из которых необязательно замещен 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 находятся рядом друг с другом, образуют  $C_{3-10}$ циклоалкенил,  $C_{6-14}$ арил, гетероарил или гетероциклил, каждый из которых необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями  $Q^a$ .

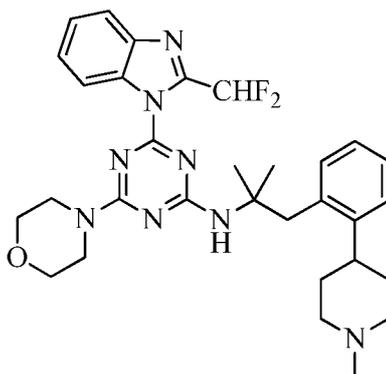
67. Способ по любому из пп. 1, 19, 24 или 44, при котором  
каждый X, Y и Z представляет собой N;  
каждый  $R^1$  и  $R^2$  представляет собой водород;  
каждый  $R^3$  и  $R^4$  представляет собой водород;  
 $R^{5a}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;  
 $R^{5b}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;  
 $R^{5c}$  представляет собой  $-(CH_2)$ -фенил, при этом  $R^{5c}$  необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q;  
каждый  $R^{5d}$  и  $R^{5e}$  представляет собой водород;  
 $R^6$  представляет собой  $CHF_2$ ;  
m равняется 0; и  
при этом каждый алкил необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя

заместителями Q, при этом каждый заместитель Q независимо выбран из C<sub>6-14</sub>арила, гетероарила и гетероциклила, каждый из которых дополнительно необязательно замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями Q<sup>a</sup>, при этом гетероарил имеет от 5 до 10 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N, и гетероциклил имеет от 3 до 15 кольцевых атомов и один или более гетероатомов, независимо выбранных из O, S и N;

при этом каждый Q<sup>a</sup> независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкилсульфонила и –OR<sup>e</sup>, при этом R<sup>e</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил.

68. Способ по п. 67, при котором каждый R<sup>5a</sup> и R<sup>5b</sup> представляет собой метил, необязательно замещенный одним или более атомами галогена.

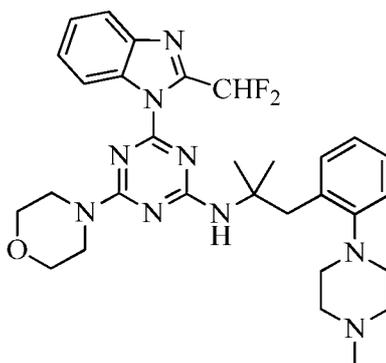
69. Способ по любому из пп. 1-68, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A35:



Соединение A35,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

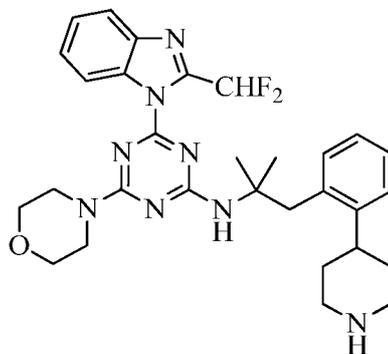
70. Способ по любому из пп. 1-68, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A36:



Соединение A36,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

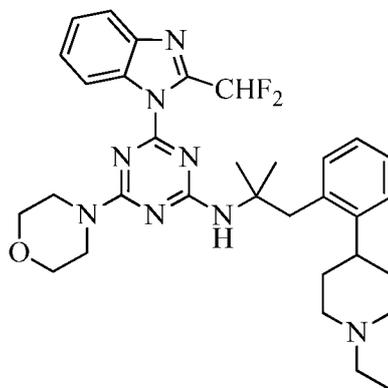
71. Способ по любому из пп. 1-68, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A68:



Соединение A68,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

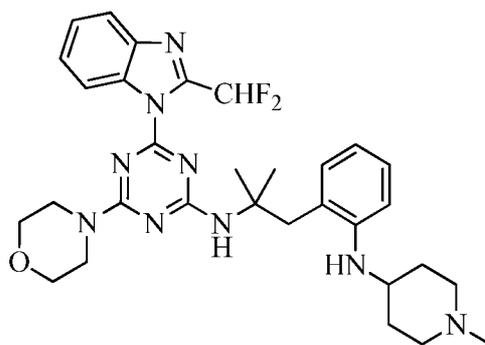
72. Способ по любому из пп. 1-68, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A70:



Соединение A70,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

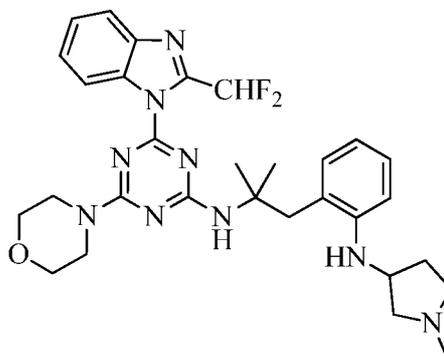
73. Способ по любому из пп. 1-68, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A37:



Соединение A37,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

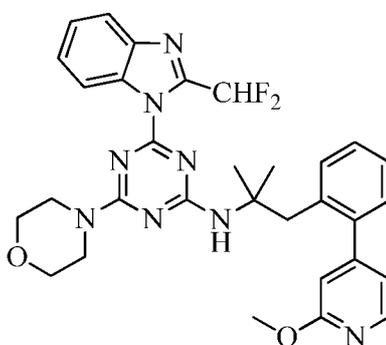
74. Способ по любому из пп. 1-68, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A38:



Соединение A38,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

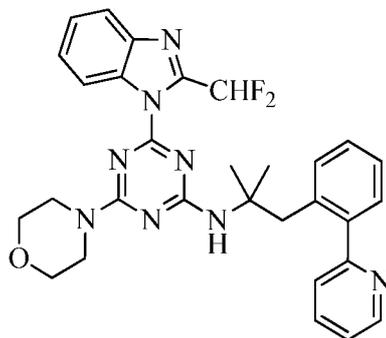
75. Способ по любому из пп. 1-68, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A41:



Соединение A41,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

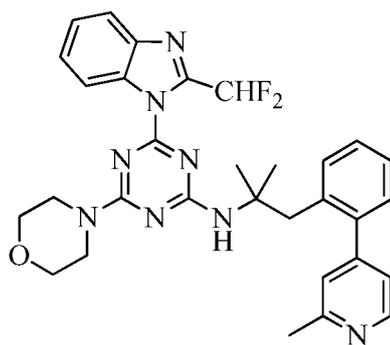
76. Способ по любому из пп. 1-68, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A42:



Соединение A42,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

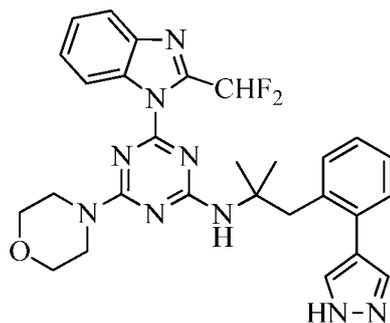
77. Способ по любому из пп. 1-68, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A43:



Соединение A43,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

78. Способ по любому из пп. 1-68, при котором соединение формулы (I) представляет собой соединение A44:



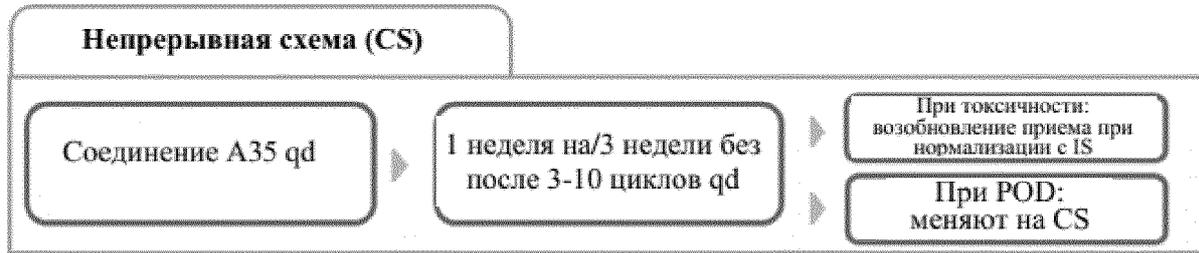
Соединение A44,

или его изотопный вариант, его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство.

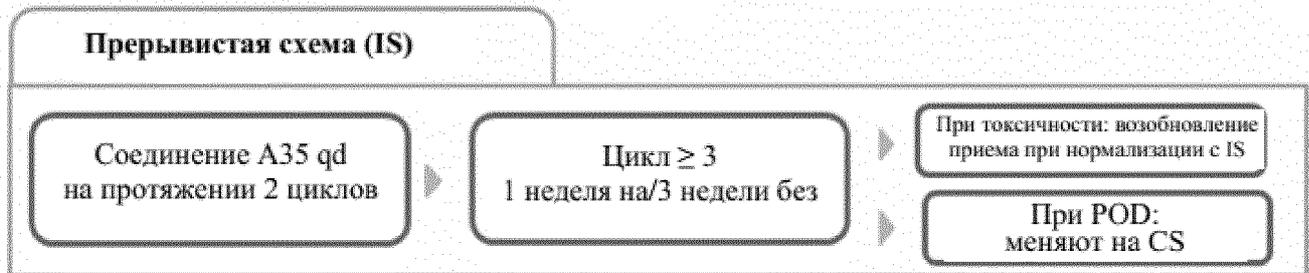
79. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство вводят субъекту перорально.

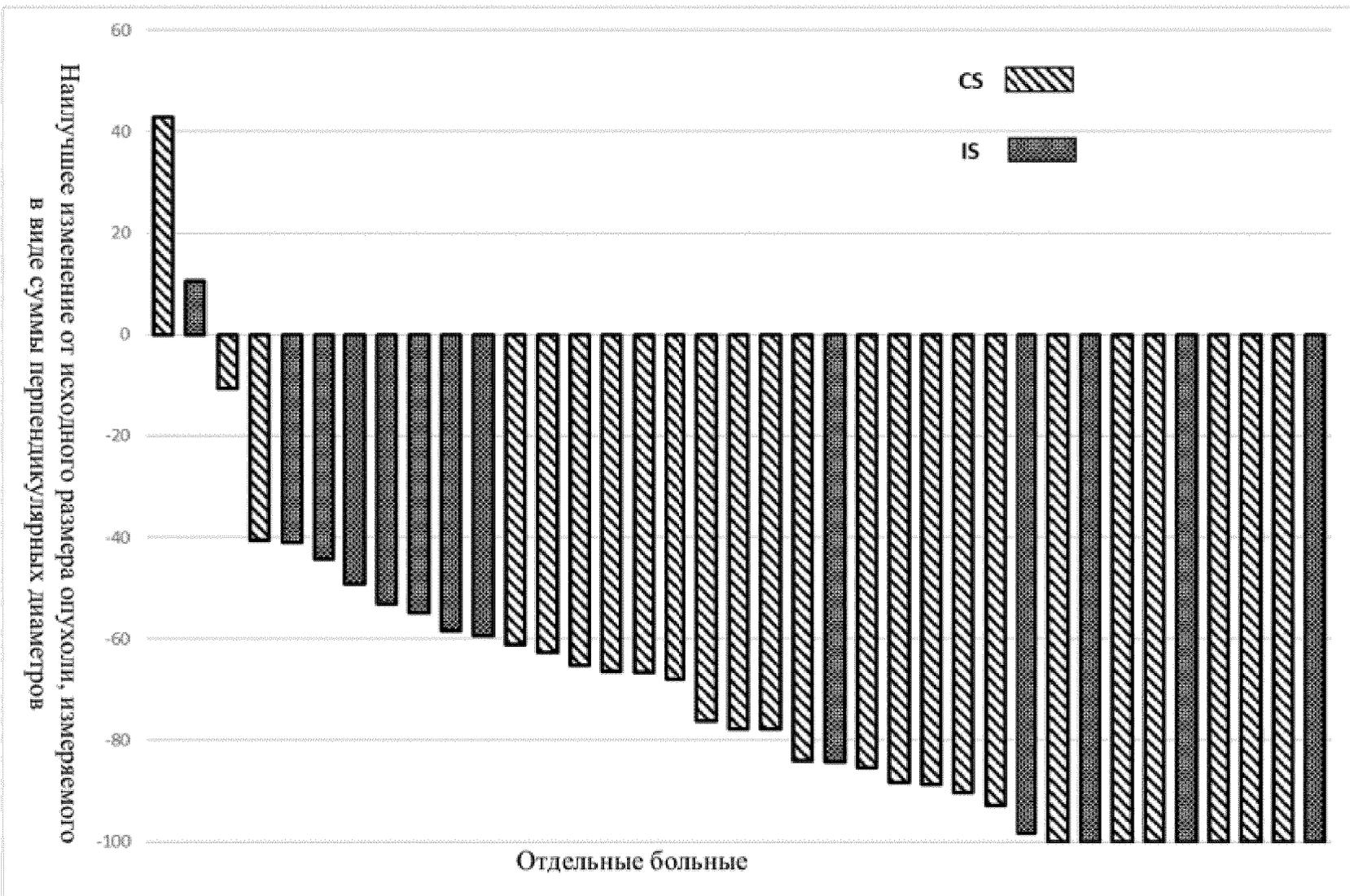
80. Способ по любому из предыдущих пунктов, при котором соединение формулы (I) или его энантиомер, смесь энантиомеров, смесь двух или более диастереомеров, или изотопный вариант, или его фармацевтически приемлемые соль, сольват, гидрат или пролекарство составляют в виде таблетки или капсулы.

ФИГ. 1А



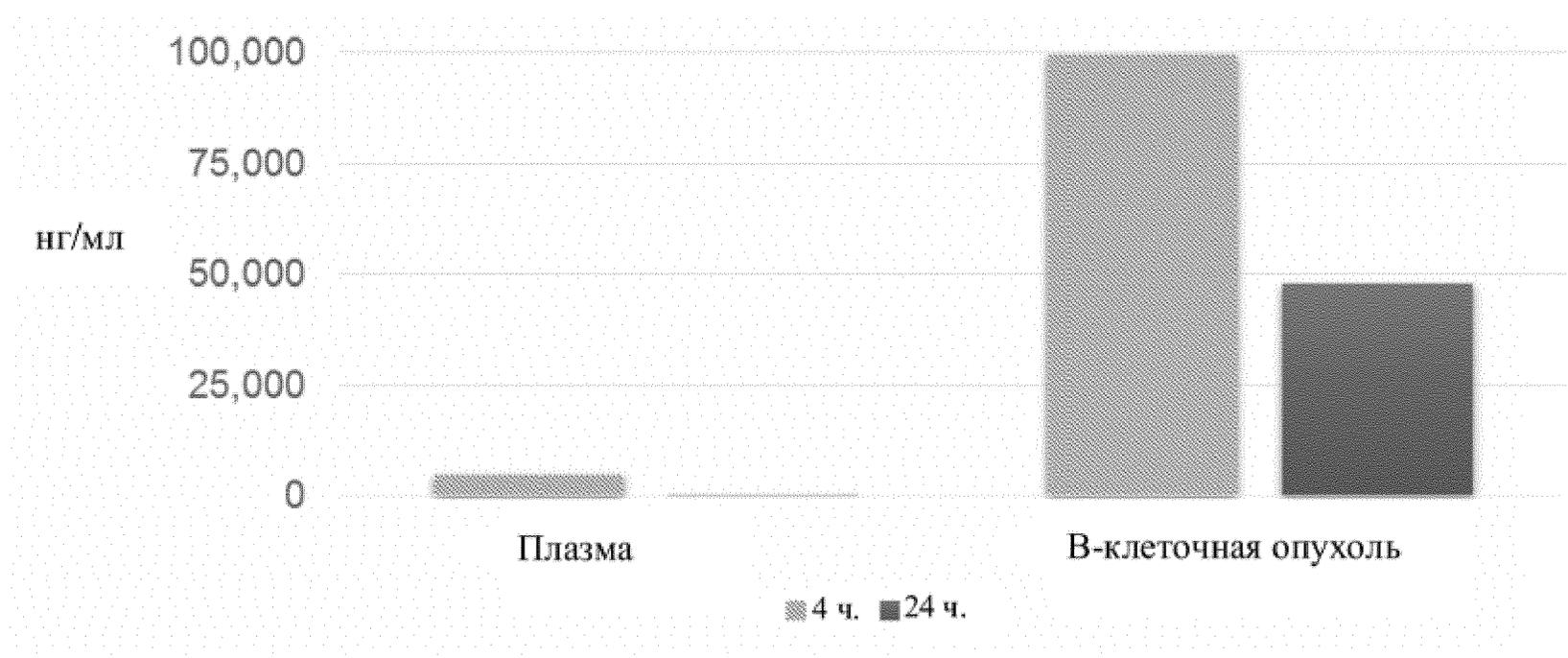
ФИГ. 1В



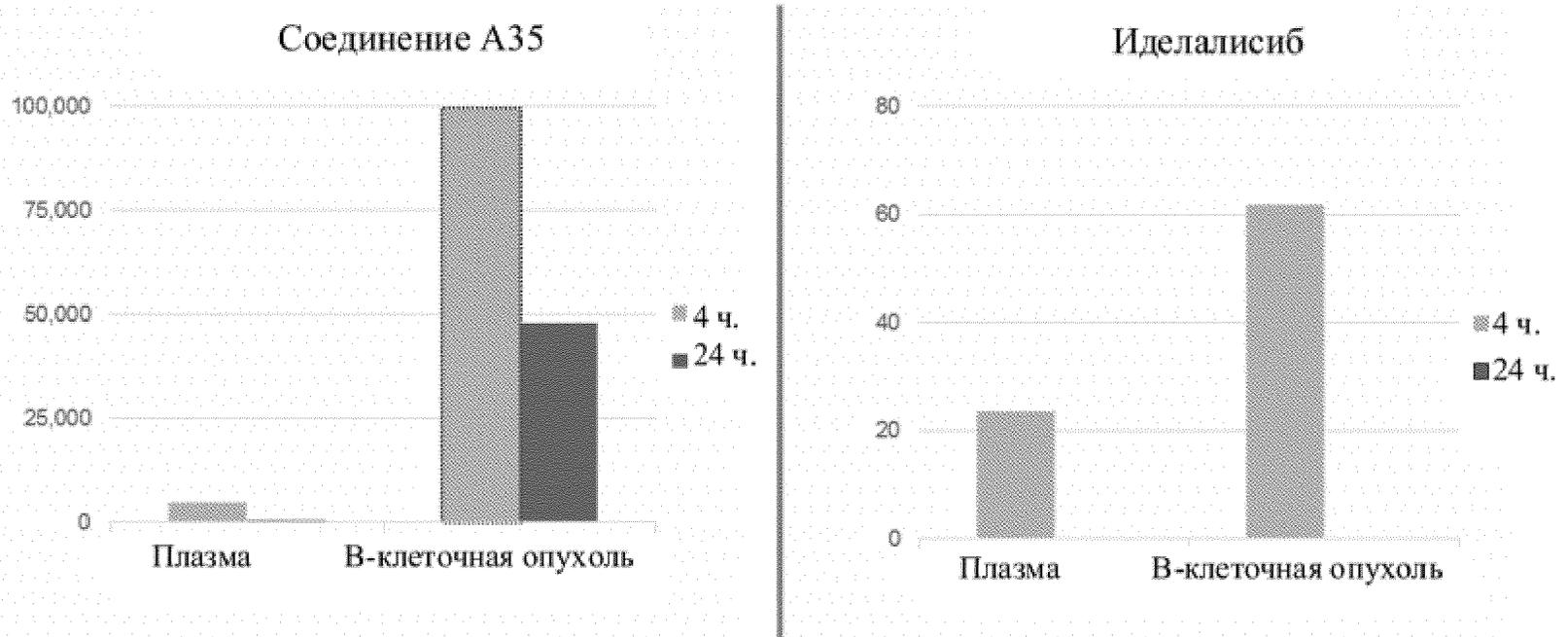


ФИГ. 2

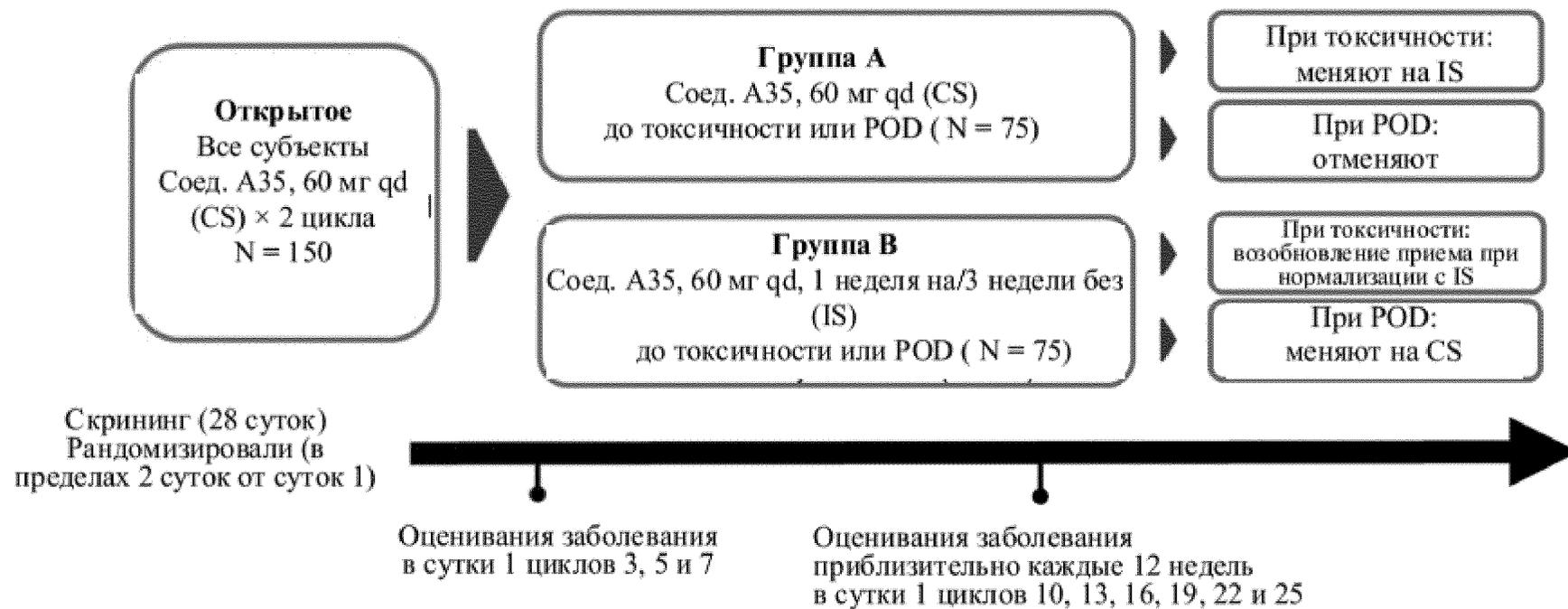
ФИГ. 3

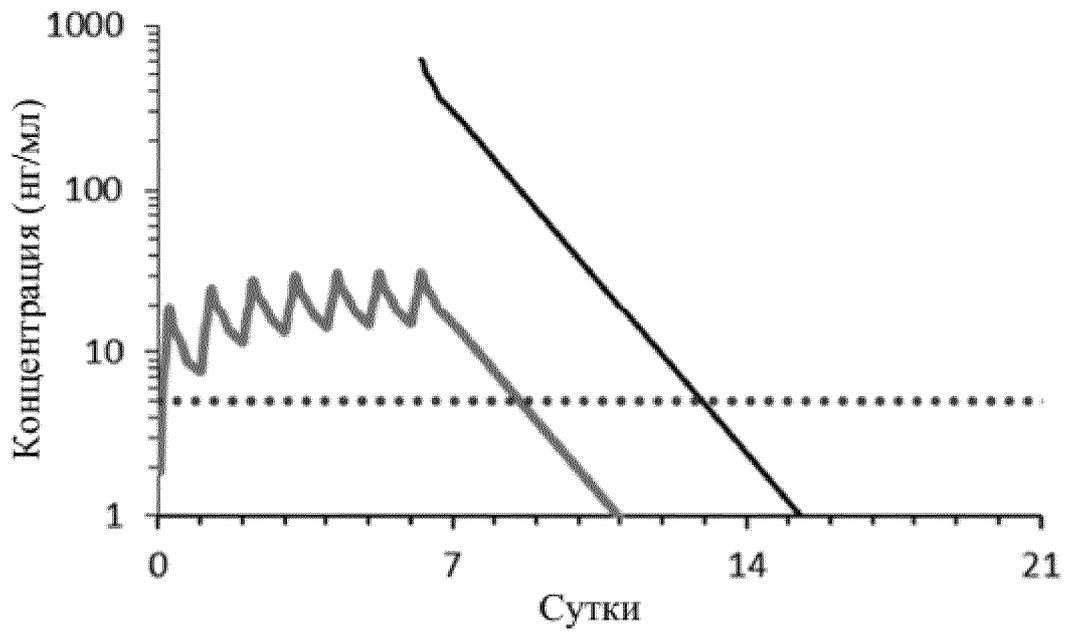


ФИГ. 4



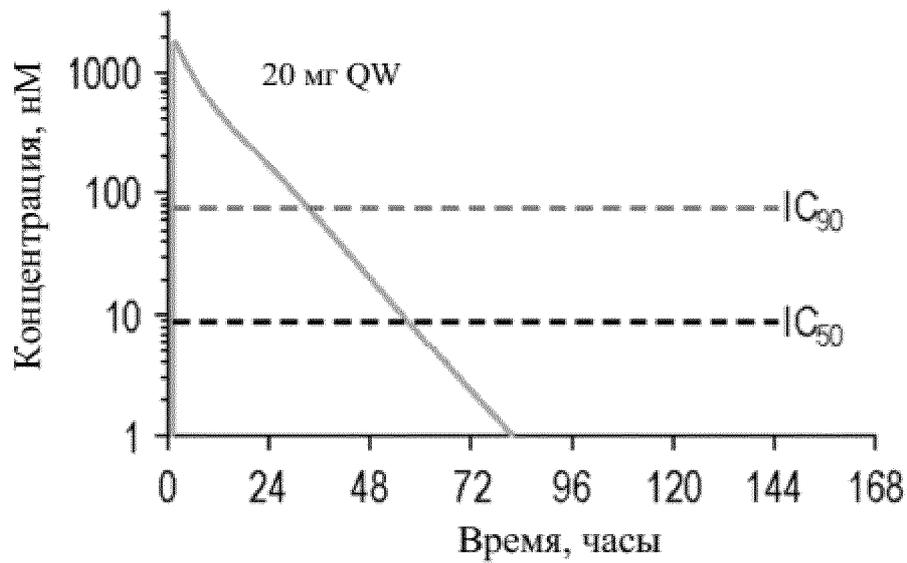
ФИГ. 5





ФИГ. 6А

## Моделирование введения дозы QW



ФИГ. 6В