

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202191523 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.08.27

(22) Дата подачи заявки
2019.11.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/7076* (2006.01)
A61K 31/7088 (2006.01)
A61K 31/713 (2006.01)
A61K 38/46 (2006.01)

(54) СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИДОВ РАКА, ПРИ КОТОРЫХ СВЕРХЭКСПРЕССИРУЕТСЯ WHSC1, ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ SETD2

(31) 62/773,770; 62/857,120; PCT/
US2019/046569; 62/886,880

(32) 2018.11.30; 2019.06.04; 2019.08.14;
2019.08.14

(33) US

(86) PCT/US2019/063405

(87) WO 2020/112872 2020.06.04

(71) Заявитель:
ЭПИЗАЙМ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Томениус Майкл, Космопулос Кэтрин
Луиз, Тотман Дженнифер Энн (US)

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

(57) Настоящее изобретение предусматривает способы и фармацевтические композиции для лечения или замедления прогрессирования видов рака, при которых сверхэкспрессируется гистон-метилтрансфераза WHSC1, например множественной миеломы с t(4; 14), с помощью введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора гистон-метилтрансферазы SETD2.

A1

202191523

202191523

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569175EA/011

СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ВИДОВ РАКА, ПРИ КОТОРЫХ СВЕРХЭКСПРЕССИРУЕТСЯ WHSC1, ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ SETD2

Ссылка на перечень последовательностей, представленный в электронном виде

[0001] Содержание перечня последовательностей, представленного в электронном виде, в текстовом файле ASCII (название: 3562_018PC04_Seqlisting_ST25.txt; размер: 1882 байта; и дата создания: 26 ноября 2019 г.), поданного вместе с данной заявкой, включено в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Область техники, к которой относится изобретение

[0002] Настоящее изобретение в целом относится к области эпигенетической противораковой терапии. Конкретнее, настоящее изобретение относится к способам и фармацевтическим композициям для лечения видов рака, при которых сверхэкспрессируется гистон-метилтрансфераза WHSC1, путем ингибирования активности гистон-метилтрансферазы SETD2.

Уровень техники

[0003] Метилирование лизина в гистоне является основным механизмом регуляции хроматина, который влияет на фундаментальные процессы в ядре. Избирательное присоединение метильных групп к специфическим участкам аминокислот на гистонах находится под контролем семейства ферментов, известных как гистон-метилтрансферазы (HMT). Уровень экспрессии конкретного гена зависит от присутствия или отсутствия одной или нескольких метильных групп на соответствующем участке гистонов. Специфический эффект метильной группы в отношении конкретного участка гистона длится до тех пор, пока метильная группа не будет удалена гистондеметилазой, или до тех пор, пока модифицированный гистон не будет заменен посредством обновления нуклеосом. Подобным образом другие классы ферментов могут присоединять к ДНК и гистонам другие химические группы, и при этом другие ферменты могут удалять эти группы, чтобы обеспечить контроль экспрессии генов.

[0004] WHSC1 (также известный как ген-кандидат 1 синдрома Вольфа-Хиршхорна, MMSET, NSD2, REI1BP, TRX5 и WHS) представляет собой HMT, ген которой расположен в цитогенетическом кластере p16.3 хромосомы 4 (4p16.3). Основным регулирующим хроматин эффектом WHSC1 является диметилирование гистона H3 по 36-му лизину (H3K36me2), которое активирует транскрипцию. Kuo, A.J. et al., Mol. Cell. 44:609-620 (2011). WHSC1 сверхэкспрессируется при многих видах рака по сравнению с их нормальными аналогами и связан с агрессивностью опухоли. Kassambara, A. et al., Biochem. Biophys. Res. Comm. 379:840-845 (2009). В частности, было показано, что WHSC1 сильно сверхэкспрессируется при множественной миеломе (MM) с t(4;14), что связано с плохим прогнозом. Там же.

[0005] SETD2 представляет собой другую HMT, ген которой расположена в

цитогенетическом кластере p21.31 хромосомы 3 (3p21.31). Сокращение "SETD2" означает белок 2, содержащий домен супрессора вариации, энхансера *zeste* и триторакса. Белок SETD2 содержит три консервативных функциональных домена: (1) тройной домен AWS-SET-PostSET; (2) домен WW и (3) домен, взаимодействующий с Set2-Rbp1 ("SRI"). Эти три функциональных домена определяют биологическую функцию SETD2. См. Li, J. et al., *Oncotarget* 7:50719-50734 (2016). Полагают, что SETD2 является единственным геном человека, который отвечает за триметилирование 36-го лизина (Lys-36) гистона H3 (H3K36me3) с использованием диметилированного Lys-36 (H3K36me2) в качестве субстрата. Edmunds, J.W. et al., *The EMBO Journal* 27:406-420 (2008).

[0006] SETD2 человека также является возможным супрессором опухоли. Li, J. et al., *Oncotarget* 7:50719-50734 (2016). Например, сообщалось об инактивации SETD2 человека при почечно-клеточной карциноме (RCC). Larkin, J., et al., *Nature Reviews* 9:147-155 (2012). Также сообщалось, что уровни экспрессии SETD2 в образцах рака молочной железы были значительно ниже по сравнению с образцами из соседней незлокачественной ткани (ANCT). Newbold, R.F. and Mokbel, K., *Anticancer Research* 30: 3309-3311 (2010). Кроме того, сообщалось, что у пациентов с острым лейкозом были обнаружены биаллельные мутации и точечные мутации с утратой функции в SETD2. Zhu, X. et al., *Nature Genetics* 46: 287-293 (2014). Также сообщалось о мутациях в SETD2 при педиатрических глиомах высокой степени злокачественности. Fontebasso, A.M. et al., *Acta Neuropathol.* 125: 659-669 (2013).

[0007] Несмотря на более чем столетнюю историю научных и клинических исследований, на сегодняшний день лечение рака остается одной из самых серьезных медицинских проблем. Средства лечения рака главным образом основаны на сочетании хирургии, лучевой терапии и/или способов цитотоксической химиотерапии. И хотя существуют эффективные средства противораковой терапии, субоптимальный ответ, рецидивно-рефрактерное заболевание и/или устойчивость к одному или нескольким терапевтическим средствам остаются проблемой, особенно для определенных подтипов множественной миеломы (т. е. множественной миеломы с t(4;14)). Соответственно, существует медицинская необходимость в более эффективных, надежных и длительных способах терапии для лечения всех типов рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

[0008] Настоящее изобретение относится к эпигенетической противораковой терапии и к неожиданному открытию того, что ингибирование SETD2, несмотря на его функциональность в качестве супрессора опухолей, можно применять для лечения рака. Кроме того, настоящее изобретение относится к неожиданному открытию того, что ингибирование SETD2 можно применять для лечения видов рака, при которых сверхэкспрессируется WHSC1.

[0009] В одном аспекте настоящее изобретение направлено на способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора SETD2, причем при таком раке

имеет место сверхэкспрессия WHSC1.

[0010] В определенных вариантах осуществления сверхэкспрессию WHSC1 при указанном виде рака определяют до введения указанного ингибитора SETD2.

[0011] В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой "замещенное индольное соединение", которое определено в подразделе "Определения" в разделе "ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ".

[0012] В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0013] В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 не представляет собой замещенное индольное соединение.

[0014] В определенных вариантах осуществления рак, при котором сверхэкспрессируется WHSC1, представляет собой гематологический рак.

[0015] В определенных вариантах осуществления гематологический рак выбран из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), множественной миеломы (MM), лимфомы Ходжкина (HL), неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфомы маргинальной зоны селезенки, фолликулярной лимфомы (FL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), волосатоклеточного лейкоза (HCL), лимфомы Беркитта (BL), трансформации Рихтера, острого эозинофильного лейкоза, острого эритроидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, MALT-лимфомы, лимфобластной лимфомы из Т-клеток-предшественников, Т-клеточной лимфомы, тучноклеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, агрессивного НК-клеточного лейкоза и ангиоимунобластной Т-клеточной лимфомы.

[0016] В определенных вариантах осуществления гематологический рак представляет собой множественную миелому.

[0017] В определенных вариантах осуществления множественная миелома характеризуется наличием хромосомной транслокации или хромосомной делеции.

[0018] В определенных вариантах осуществления хромосомная транслокация затрагивает хромосому 14. В определенных вариантах осуществления хромосомная транслокация представляет собой транслокацию t(4;14). В определенных вариантах осуществления хромосомная транслокация представляет собой транслокацию, отличную от t(4;14). В определенных вариантах осуществления транслокация, отличная от t(4;14), выбрана из группы, состоящей из транслокации t(14;16); t(11;14); t(14;20), t(8;14) и t(6;14).

[0019] В определенных вариантах осуществления множественная миелома характеризуется наличием делеции. В определенных вариантах осуществления делеция

выбрана из группы, состоящей из del(17p) и del(13).

[0020] В определенных вариантах осуществления рак, при котором сверхэкспрессируется WHSC1, представляет собой солидную опухоль.

[0021] В определенных вариантах осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака пищевода, рака почки, рака желудка, гепатоклеточной карциномы, глиобластомы, рака центральной нервной системы (CNS), рака мягких тканей, рака легкого, рака молочной железы, рака мочевого пузыря/мочевыводящих путей, рака головы и шеи, меланомы, рака предстательной железы, рака яичка, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака эндометрия, рака яичника, рака толстой кишки и колоректального рака.

[0022] В определенных вариантах осуществления субъектом является млекопитающее. В определенных вариантах осуществления субъектом является человек.

[0023] В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 составлен для системного или локального введения. В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 составлен для перорального, назального, внутривентриального или внутримышечного введения. В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 составлен для внутривенного введения, внутримышечного введения или подкожного введения.

[0024] В одном аспекте настоящее изобретение направлено на способ ингибирования триметилирования 36-го лизина в гистоне H3 (H3K36me3) в клетке, причем способ предусматривает приведение указанной клетки в контакт с ингибитором SETD2, при этом клетка сверхэкспрессирует WHSC1.

[0025] В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой "замещенное индольное соединение", которое определено в подразделе "Определения" в разделе "ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ".

[0026] В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0027] В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 не представляет собой замещенное индольное соединение.

[0028] В определенных вариантах осуществления ингибирование триметилирования 36-го лизина в гистоне H3 в клетке происходит *in vitro*. В определенных вариантах осуществления ингибирование триметилирования 36-го лизина в гистоне H3 в клетке происходит *in vivo*.

[0029] В определенных вариантах осуществления клетка происходит от гематологического рака. В определенных вариантах осуществления гематологический рак выбран из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), множественной миеломы (MM), лимфомы Ходжкина (HL), неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфомы

маргинальной зоны селезенки, фолликулярной лимфомы (FL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), волосатоклеточного лейкоза (HCL), лимфомы Беркитта (BL), трансформации Рихтера, острого эозинофильного лейкоза, острого эритроидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, MALT-лимфомы, лимфобластной лимфомы из Т-клеток-предшественников, Т-клеточной лимфомы, тучноклеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, агрессивного NK-клеточного лейкоза и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.

[0030] В определенных вариантах осуществления гематологический рак представляет собой множественную миелому.

[0031] В определенных вариантах осуществления множественная миелома характеризуется наличием хромосомной транслокации или хромосомной делеции.

[0032] В определенных вариантах осуществления хромосомная транслокация затрагивает хромосому 14. В определенных вариантах осуществления хромосомная транслокация представляет собой транслокацию t(4;14). В определенных вариантах осуществления хромосомная транслокация представляет собой транслокацию, отличную от t(4;14). В определенных вариантах осуществления транслокация, отличная от t(4;14), выбрана из группы, состоящей из транслокации t(14;16); t(11;14); t(14;20), t(8;14) и t(6;14).

[0033] В определенных вариантах осуществления множественная миелома характеризуется наличием делеции. В определенных вариантах осуществления делеция выбрана из группы, состоящей из del(17p) и del(13).

[0034] В определенных вариантах осуществления клетка получена из клеток солидной опухоли.

[0035] В определенных вариантах осуществления солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака пищевода, рака почки, рака желудка, гепатоклеточной карциномы, глиобластомы, рака центральной нервной системы (CNS), рака мягких тканей, рака легкого, рака молочной железы, рака мочевого пузыря/мочевыводящих путей, рака головы и шеи, меланомы, рака предстательной железы, рака яичка, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака эндометрия, рака яичника, рака толстой кишки и колоректального рака.

[0036] В определенных вариантах осуществления клетка *in vivo* находится в организме млекопитающего. В определенных вариантах осуществления клетка *in vivo* находится в организме человека.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

[0037] На **фиг. 1А-фиг. 1В** показаны антипролиферативные эффекты соед. № 15 (N-((1R,3S)-3-(4-ацетилпиперазин-1-ил)циклогексил)-4-фтор-7-метил-1H-индол-2-карбоксамид), см. таблицу 1, в отношении панели клеточных линий множественной миеломы. **Фиг. 1А** представляет собой таблицу клеточных линий множественной

миеломы (ММ), которые тестировали в 14-дневном анализе на долгосрочную пролиферацию (LTP), со статусом транслокации, изотипом и концентрацией полумаксимального ингибирования 14-дневной пролиферации, IC_{50} . **Фиг. 1В** представляет собой график, на котором изображена IC_{50} 14-дневной пролиферации для тестируемых клеточных линий ММ. Каждая точка представляет собой иную клеточную линию. Клеточные линии сгруппированы по статусу $t(4;14)$. IC_{50} 14-дневной пролиферации показана по оси у.

[0038] На **фиг. 2А-фиг. 2D** показано, что опосредованное соедин. № 15 ингибирование клеточной линии KMS-34 множественной миеломы с $t(4;14)$ происходит за счет ингибирования SETD2. **Фиг. 2А** представляет собой график, на котором видно, что KMS-34 дает цитотоксический ответ на соедин. № 15 с IC_{50} в отношении пролиферации, составляющей 80 нМ, при 14-дневном анализе LTP. Каждая точка представляет собой среднее значение для каждой концентрации ($n=3$). **Фиг. 2В** представляет собой проявленное изображение вестерн-блоттинга, на котором видно, что KMS-34 характеризуется дозозависимым снижением уровня H3K36me3 под действием соедин. № 15, в то время как уровень H3K36me2 не подвергается воздействию спустя 14 дней. На **фиг. 2С** представлена таблица, в которой показано, что активность соедин. № 15 стереоспецифична как у наиболее биохимически активного энантиомера. **Фиг. 2D** представляет собой график, на котором отображена взаимосвязь структура-активность (SAR), наблюдаемая для ингибиторов SETD2, при сравнении действенности ингибирования H3K36me3 и антипролиферативной активности. Каждая точка представляет собой ингибитор SETD2, который подвергали анализу в отношении A549 с H3K36me3 и анализу долгосрочной пролиферации на KMS-34.

[0039] На **фиг. 3А-фиг. 3С** показано, что чувствительность к соедин. № 15 в некоторых вариантах осуществления связана со статусом сверхэкспрессии WHSC1. Два изогенных варианта клеток KMS11, т. е. ТКО и NTKO, были охарактеризованы ранее (Куо А.Д. et al., Mol. Cell. 44: 609-620 (2011)). Клетки без нокаута в отношении транслокации (NTKO) экспрессируют только подвергнутый транслокации WHSC1. Клетки с нокаутом в отношении транслокации (ТКО) экспрессируют только не подвергнутый транслокации аллель WHSC1. **Фиг. 3А** представляет собой график, на котором показаны результаты 14-дневного анализа пролиферации с соедин. № 15. На **фиг. 3В** и **фиг. 3С** показаны результаты вестерн-блоттинга (**фиг. 3В**) H3K36me2 и H3K36me3 из родительских клеточных линий KMS11, клеточных линий ТКО и NTKO, обработанных соедин. № 15; на **фиг. 3С** представлена гистограмма, на которой изображены уровни IC_{50} пролиферации и H3K36me3 для каждой клеточной линии, показанной на **фиг. 3А** и **фиг. 3В** соответственно.

[0040] На **фиг. 4А-фиг. 4В** показано, что в некоторых вариантах осуществления для клеток KMS34 необходим WHSC1 для пролиферации, а клетки KMS-28-ВМ не нуждаются в нем. На **фиг. 4А** представлены графики, на которых изображены результаты анализа долгосрочной пролиферации (LTP) на клеточных линиях, целевых для WHSC1-

CRISPR. На **фиг.4В** представлены гистограммы, на которых изображен генотип WHSC1 с течением времени после целенаправленного воздействия CRISPR.

[0041] На **фиг. 5А-фиг. 5С** показана концентрация лекарственного средства и значения массы тела в ходе 7-дневного исследования по определению диапазона доз на мышах и показано, что соедин. № 15 переносится, и его можно поддерживать в концентрациях, эффективных *in vitro*. **Фиг. 5А** представляет собой график, на котором видно, что сохраняются уровни соедин. № 15, которые в 10 раз превышает IC_{50} пролиферации KMS11 у мышей при введении дозы либо два раза в день (BID), либо один раз в день (QD). **Фиг. 5В** представляет собой график, на котором видно, что при введении дозы 62,5 и 125 мг/кг BID не наблюдается потери массы тела по сравнению с контрольной средой-носителем. На **фиг. 5С** показаны результаты вестерн-блоттинга и графическое представление гистона H3, зондированного H3K36me3 или общими антителами к H3.

[0042] На **фиг. 6А-фиг. 6С** показано, что соедин. № 15 демонстрирует сильную противоопухолевую активность на ксенотрансплантатной модели множественной миеломы KMS11 с t(4;14). **Фиг. 6А** представляет собой график, на котором видна регрессия роста опухоли ксенотрансплантата KMS11 при введении BID доз соедин. № 15 в течение 28 дней. **Фиг. 6В** представляет собой график, на котором видна минимальная потеря массы тела при введении 31,25 и 62,5 мг/кг (28 дней, BID) по сравнению с контрольной средой-носителей. На **фиг. 6С** показаны результаты флуоресцентного ELISA образцов опухоли KMS11.

[0043] На **фиг. 7А-фиг. 7С** показано, что соедин. № 15 демонстрирует противоопухолевую активность на ксенотрансплантатной модели множественной миеломы MM.1S, отличной от t(4;14). **Фиг. 7А** представляет собой график, на котором видно ингибирование роста опухоли ксенотрансплантата MM.1S при введении BID доз соедин. № 15 в течение 23 дней. **Фиг. 7В** представляет собой график, на котором видна минимальная потеря массы тела при всех дозах по сравнению с контрольной средой-носителей. На **фиг. 7С** показаны данные, полученные в ходе флуоресцентного ELISA, отражающие снижение уровня H3K36me3 при обработке посредством соедин. № 15 на образцах опухолей MM.1S.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

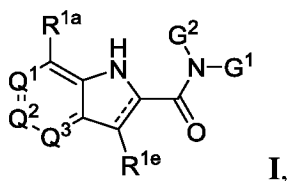
Определения

[0044] Чтобы облегчить понимание настоящего изобретения, ряд терминов и фраз определен ниже.

[0045] Открытые термины, такие как "включать", "в том числе", "содержать", "содержащий" и т. п. означают "включающий в себя". Такие неограниченные переходные фразы используют для представления неограниченного перечня элементов, стадий способа или т. п., что не исключает дополнительных, неучтенных элементов или стадий способа. Почти все аспекты описаны в данном документе с использованием слова "содержащий", в других случаях также предоставляются аналогичные аспекты, описанные с использованием терминов "состоящий из" и/или "по сути состоящий из".

[0046] Используемое в настоящем изобретении и формуле изобретения единственное число включает множественное число, если из контекста явно не следует иное. Например, термин "клетка" включает одиночную клетку, а также множество клеток, в том числе их смеси.

[0047] Используемый в данном документе термин "замещенное индольное соединение" относится к соединению, раскрытому в международной заявке № PCT/US2019/046569, поданной 14 августа 2019 года, и его фармацевтически приемлемым солям и сольватам. Таким образом, в одном варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой I:



где

[0048] R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

[0049] Q¹ выбран из группы, состоящей из -C(R^{1b})= и -N=;

[0050] Q² выбран из группы, состоящей из -C(R^{1c})= и -N=;

[0051] Q³ выбран из группы, состоящей из -C(R^{1d})= и -N=;

[0052] при условии, что по меньшей мере один из Q¹, Q² или Q³ представляет собой -C(R^{1b})=, -C(R^{1c})= или -C(R^{1d})= соответственно;

[0053] каждый из R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкенила, (гидрокси)алкила и алкокси;

[0054] R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

[0055] == представляет собой одинарную или двойную связь;

[0056] G¹ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила, (арил)алкила, (гетероарил)алкила, (гетероцикло)алкила, (амино)(арил)алкила, (гетероарил)(арил)алкила, (гетероарил)(гетероцикло)алкила, (гетероарил)(карбоксамидо)алкила, (гетероарил)(циклоалкил)алкила, (арил)(алкоксикарбонил)алкила, (циклоалкил)алкила, (гетероарил)(амино)алкила, (циклоалкил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероарил)(алкоксикарбонил)алкила, (гетероцикло)(циклоалкил)алкила, (арил)(циклоалкил)алкила, (арил)(гидрокси)алкила, (циклоалкил)(гидрокси)алкила, (гидрокси)алкила, необязательно замещенного алкила, (арил)(галогеналкил)алкила, (циклоалкил)(галогеналкил)алкила, (гидрокси)(галогеналкил)алкила и (алкоксикарбонил)(галогеналкил)алкила; и

[0057] G² выбран из группы, состоящей из водорода и алкила; или

[0058] G¹ и G², взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены,

образуют необязательно замещенный гетероцикло, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0059] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой I, где

[0060] R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, (гидрокси) C_1 - C_6 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_6 алкила;

[0061] каждый из R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, (гидрокси) C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси;

[0062] R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

[0063] G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикло, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, (C_6 - C_{10} арил) C_1 - C_6 алкила, (5-10-членный гетероарил) C_1 - C_6 алкила, (3-10-членный гетероцикло) C_1 - C_6 алкила, (амино)(C_6 - C_{10} арил) C_1 - C_6 алкила, (5-14-членный гетероарил)(C_6 - C_{10} арил) C_1 - C_6 алкила, (5-10-членный гетероарил)(3-10-членный гетероцикло) C_1 - C_6 алкила, (5-10-членный гетероарил)(карбоксамидо) C_1 - C_6 алкила, (5-10-членный гетероарил)(C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_6 алкила, (C_6 - C_{10} арил)(алкоксикарбонил) C_1 - C_6 алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_6 алкила, (5-10-членный гетероарил)(амино) C_1 - C_6 алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил)(алкоксикарбонил) C_1 - C_6 алкила, (5-14-членный гетероарил)(алкоксикарбонил) C_1 - C_6 алкила, (3-14-членный гетероцикло)(C_3 - C_8 циклоалкил) C_1 - C_6 алкила, (C_6 - C_{10} арил)(C_3 - C_8 циклоалкил) C_1 - C_6 алкила, (C_6 - C_{10} арил)(гидрокси) C_1 - C_6 алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил)(гидрокси) C_1 - C_6 алкила, (гидрокси) C_1 - C_6 алкила, необязательно замещенного C_1 - C_6 алкила, (C_6 - C_{10} арил)(C_1 - C_6 галогеналкил) C_1 - C_6 алкила, (C_3 - C_6 циклоалкил)(C_1 - C_6 галогеналкил) C_1 - C_6 алкила, (гидрокси)(C_1 - C_6 галогеналкил) C_1 - C_6 алкила и (алкоксикарбонил)(C_1 - C_6 галогеналкил) C_1 - C_6 алкила; и

[0064] G^2 выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила; или

[0065] G^1 и G^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10-членный необязательно замещенный гетероцикло, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0066] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой I, где

[0067] R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 алкокси, C_3 - C_6 циклоалкила, (гидрокси) C_1 - C_4 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила;

[0068] каждый из R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_3 алкила, C_2 - C_4 алкенила, (гидрокси) C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_3 алкокси;

[0069] R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_3 алкила;

[0070] G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикло, необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, (C_6 - C_{10} арил) C_1 - C_4 алкила, (5-10-членный гетероарил) C_1 - C_6 алкила, (3-10-членный

гетероцикло)C₁-C₄алкила, (амино)(C₆-C₁₀арил)C₁-C₆алкила, (5-14-членный гетероарил)(C₆-C₁₀арил)C₁-C₄алкила, (5-10-членный гетероарил)(3-10-членный гетероцикло)C₁-C₄алкила, (5-10-членный гетероарил)(карбоксамидо)C₁-C₄алкила, (5-10-членный гетероарил)(C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила, (C₆-C₁₀арил)(алкоксикарбонил)C₁-C₄алкила, (C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила, (5-10-членный гетероарил)(амино)C₁-C₄алкила, (C₃-C₆циклоалкил)(алкоксикарбонил)C₁-C₄алкила, (5-14-членный гетероарил)(алкоксикарбонил)C₁-C₄алкила, (3-14-членный гетероцикло)(C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила, (C₆-C₁₀арил)(C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила, (C₆-C₁₀арил)(гидрокси)C₁-C₄алкила, (C₃-C₆циклоалкил)(гидрокси)C₁-C₄алкила, (гидрокси)C₁-C₄алкила, необязательно замещенного C₁-C₄алкила, (C₆-C₁₀арил)(C₁-C₄галогеналкил)C₁-C₄алкила, (C₃-C₆циклоалкил)(C₁-C₄галогеналкил)C₁-C₄алкила, (гидрокси)(C₁-C₄галогеналкил)C₁-C₄алкила и (алкоксикарбонил)(C₁-C₄галогеналкил)C₁-C₄алкила; и

[0071] G² выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила; или

[0072] G¹ и G², взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10-членный необязательно замещенный гетероцикло, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0073] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **I**, где $\equiv$ представляет собой двойную связь, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0074] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **I**, где Q¹ и Q² представляют собой -C(H)=, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

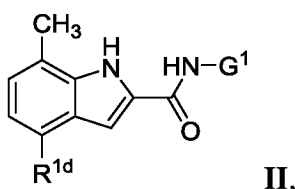
[0075] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **I**, где Q³ представляет собой -C(R^{1d})=; и R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода и галогена, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0076] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **I**, где R^{1e} представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0077] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **I**, где R^{1a} представляет собой C₁-C₃алкил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0078] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **I**, где G² представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

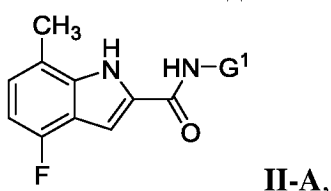
[0079] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **II**:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{1d} и G^1 определены выше в соответствии с формулой **I**.

[0080] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляют собой соединение, характеризующееся формулами **I** или **II**, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

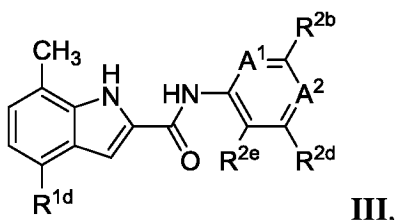
[0081] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **II-A**:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где G^1 определен выше в соответствии с формулой **II**.

[0082] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулами **I**, **II** или **II-A**, где G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила, необязательно замещенного 5-9-членного гетероарила, необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикло, необязательно замещенного C_6 - C_8 циклоалкила, (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_6 алкила, (5-9-членный гетероарил)(C_6 - C_{10} арил) C_1 - C_4 алкила, (5-9-членный гетероарил)(C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0083] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III**:



где

[0084] A^1 выбран из группы, состоящей из $-N=$ и $-C(R^{2a})=$;

[0085] R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена и галогеналкила;

[0086] R^{2b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила,

необязательно замещенного гетероарила, optionally замещенного арила, (карбоксамидо)алкила, $-OR^{10c}$, амина, (гетероцикло)алкила, (амино)алкила, (гидрокси)алкила, карбоксамидо, (гетероарил)алкила, $-S(=O)R^{9b}$, $-S(=O)_2R^{9b}$ и $-C(=O)R^{9c}$;

[0087] A^2 выбран из группы, состоящей из $-N=$ и $-C(R^{2c})=$;

[0088] R^{2c} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена и галогеналкила;

[0089] R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, циано и галогеналкила;

[0090] R^{2e} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена и галогеналкила;

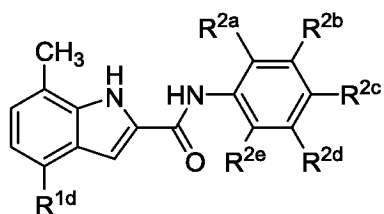
[0091] R^{9b} выбран из группы, состоящей из амина, алкила, optionally замещенного циклоалкила, optionally замещенного арила, optionally замещенного гетероцикло и optionally замещенного гетероарила;

[0092] R^{9c} выбран из группы, состоящей из амина, алкила, optionally замещенного циклоалкила, optionally замещенного арила, optionally замещенного гетероцикло и optionally замещенного гетероарила; и

[0093] R^{10c} выбран из группы, состоящей из алкила, (гидрокси)алкила и (амино)алкила; и

[0094] R^{1d} определен в соответствии с формулой **I**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0095] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III-A**:



III-A,

где R^{1d} , R^{2a} , R^{2b} , R^{2c} , R^{2d} и R^{2e} определены в соответствии с формулой **III**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0096] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где

[0097] R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, галогена и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0098] R^{2b} выбран из группы, состоящей из

[0099] (A) незамещенного 4-10-членного гетероцикло;

[0100] (B) замещенного 4-10-членного гетероцикло, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из (i) $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$; (ii) $-NR^{5a}R^{5b}$; (iii) незамещенного 4-10-членного гетероцикло; (iv) замещенного 4-10-членного гетероцикло, содержащего один, два или три заместителя,

независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, $-\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{C}(\text{R}^{6a})(\text{R}^{6b})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5e}\text{R}^{5f}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4b}$, (гидрокси) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила и галогена; (v) незамещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила; (vi) (гидрокси) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; (vii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкила; (viii) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5g}\text{R}^{5h}$; (ix) галогена; (x) $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4c}$; (xi) $\text{C}_1\text{-C}_6$ галогеналкила; (xii) гидрокси; (xiii) (амино) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; (xiv) ($\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; (xv) $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{9a}$; (xvi) (3-8-членный гетероцикло) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; (xvii) $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси; (xviii) ($\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкил) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; (xix) ($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила и (xxii) $-\text{OR}^{10b}$;

[0101] (C) незамещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила;

[0102] (D) замещенного $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из (i) незамещенного 4-10-членного гетероцикло; (ii) замещенного 4-10-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; (iii) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (iv) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила, (3-8-членный гетероцикло)алкила, гидрокси и amino; (v) $-\text{NR}^{5i}\text{R}^{5j}$; (vi) циано; (vii) $-\text{N}(\text{R}^{3d})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4f}$; (viii) гидрокси и (ix) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

[0103] (E) незамещенного 5-10-членного гетероарила;

[0104] (F) замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из (i) галогена; (ii) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; ($\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; (гидрокси) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила; (амино) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; незамещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила; замещенного $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из $-\text{NR}^{5g}\text{R}^{5h}$; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; $-\text{NR}^{5q}\text{R}^{5r}$ и (ix) (3-8-членный гетероцикло) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

[0105] (G) незамещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила;

[0106] (H) замещенного $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из (i) галогена; (ii) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; (iii) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^8$; (iv) (5-9-членный гетероарил) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила; (v) $-\text{OR}^{10a}$; (vi) $-\text{N}(\text{R}^{3b})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{4b}$; (vii) (амино) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила и (viii) (гидрокси) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

[0107] (I) (карбоксамидо) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

[0108] (J) $-\text{OR}^{10c}$;

[0109] (K) $-\text{NR}^{5o}\text{R}^{5p}$;

[0110] (L) (3-8-членный гетероцикло) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

[0111] (M) (амино) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

[0112] (N) (гидрокси) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила;

[0113] (O) $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{5s}\text{R}^{5t}$;

[0114] (P) (5-9-членный гетероарил) $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкила и

[0115] (Q) -S(=O)₂R^{9b};

[0116] R^{2c} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, галогена и C₁-C₄галогеналкила;

[0117] R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, галогена, циано и C₁-C₄галогеналкила;

[0118] R^{2e} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, галогена и C₁-C₄галогеналкила;

[0119] каждый из R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} и R^{3d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, необязательно замещенного C₃-C₆циклоалкила и необязательно замещенного 4-14-членного гетероцикло;

[0120] каждый из R^{4a}, R^{4b}, R^{4c}, R^{4d}, R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила; C₁-C₆галогеналкила; C₃-C₆циклоалкила; C₁-C₆алкокси; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (C₆₋₁₀арил)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (циано)C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного C₆-C₁₀арила; замещенного C₆-C₁₀арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила и замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила;

[0121] R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила;

[0122] R^{5c} и R^{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила; или

[0123] R^{5c} и R^{5d}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0124] R^{5e} и R^{5f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-

С₄алкила; С₁-С₄галогеналкила; (гидрокс)С₁-С₄алкила; (амино)С₁-С₄алкила; (С₁-С₄алкокси)С₁-С₄алкила; (5-9-членный гетероарил)С₁-С₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и С₁-С₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокс, amino и С₁-С₄алкила; или

[0125] R^{5e} и R^{5f}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0126] R^{5g} и R^{5h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила; или

[0127] R^{5g} и R^{5h}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0128] R⁵ⁱ и R^{5j} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила; или

[0129] R⁵ⁱ и R^{5j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0130] R^{5k} и R^{5l} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила; или

[0131] R^{5k} и R^{5l}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0132] R^{5m} и R^{5n} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C_1 -

С₄алкила; С₁-С₄галогеналкила; (гидрокси)С₁-С₄алкила; (амино)С₁-С₄алкила; (С₁-С₄алкокси)С₁-С₄алкила; (5-9-членный гетероарил)С₁-С₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и С₁-С₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и С₁-С₄алкила; или

[0133] R^{5m} и R⁵ⁿ, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0134] R^{5o} и R^{5p} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; С₁-С₄алкила; С₁-С₄галогеналкила; (гидрокси)С₁-С₄алкила; (амино)С₁-С₄алкила; (С₁-С₄алкокси)С₁-С₄алкила; (5-9-членный гетероарил)С₁-С₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и С₁-С₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и С₁-С₄алкила; или

[0135] R^{5o} и R^{5p}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0136] R^{5q} и R^{5r} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; С₁-С₄алкила; С₁-С₄галогеналкила; (гидрокси)С₁-С₄алкила; (амино)С₁-С₄алкила; (С₁-С₄алкокси)С₁-С₄алкила; (5-9-членный гетероарил)С₁-С₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и С₁-С₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и С₁-С₄алкила;

[0137] R^{5s} и R^{5t} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; С₁-С₄алкила; С₁-С₄галогеналкила; (гидрокси)С₁-С₄алкила; (амино)С₁-С₄алкила; (С₁-С₄алкокси)С₁-С₄алкила; (5-9-членный гетероарил)С₁-С₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и С₁-С₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и С₁-С₄алкила;

[0138] каждый из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и С₁-С₄алкила;

[0139] R⁸ представляет собой С₁-С₆алкил;

[0140] R^{9a} выбран из группы, состоящей из С₁-С₆алкила; незамещенного С₃-С₈циклоалкила и замещенного С₃-С₈циклоалкила, содержащего один или два заместителя,

независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, amino и (амино)C₁-C₄алкила;

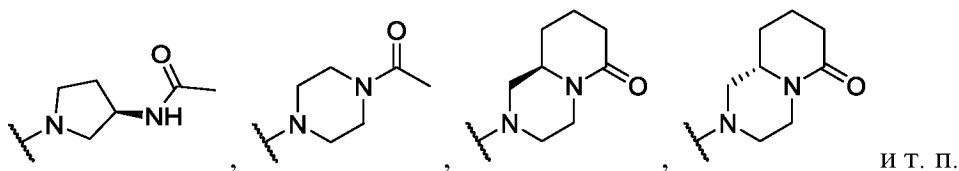
[0141] R^{9b} выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и amino;

[0142] R^{10a} выбран из группы, состоящей из алкила, (гидрокси)C₁-C₄алкила и (амино)C₁-C₄алкила;

[0143] R^{10b} представляет собой (амино)C₁-C₄алкил; и

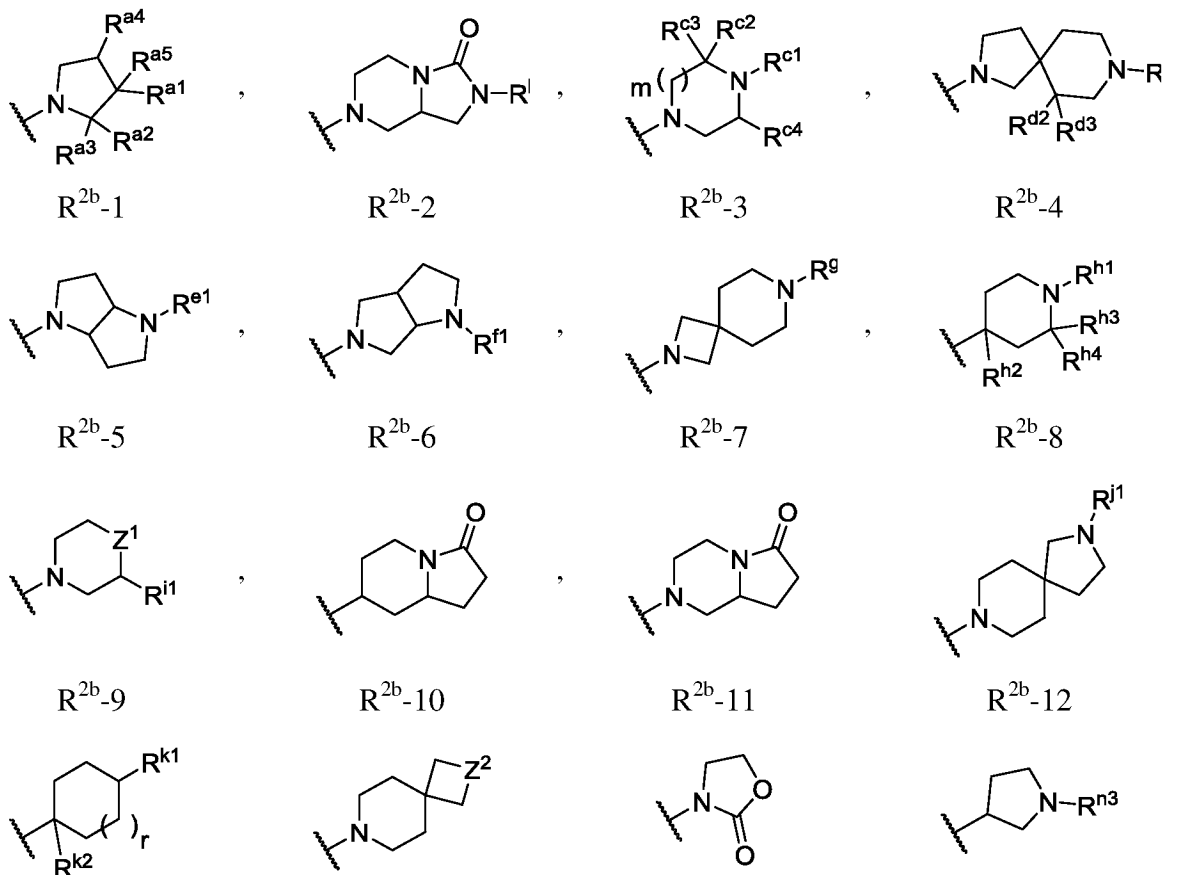
[0144] R^{10c} представляет собой (амино)C₁-C₄алкил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

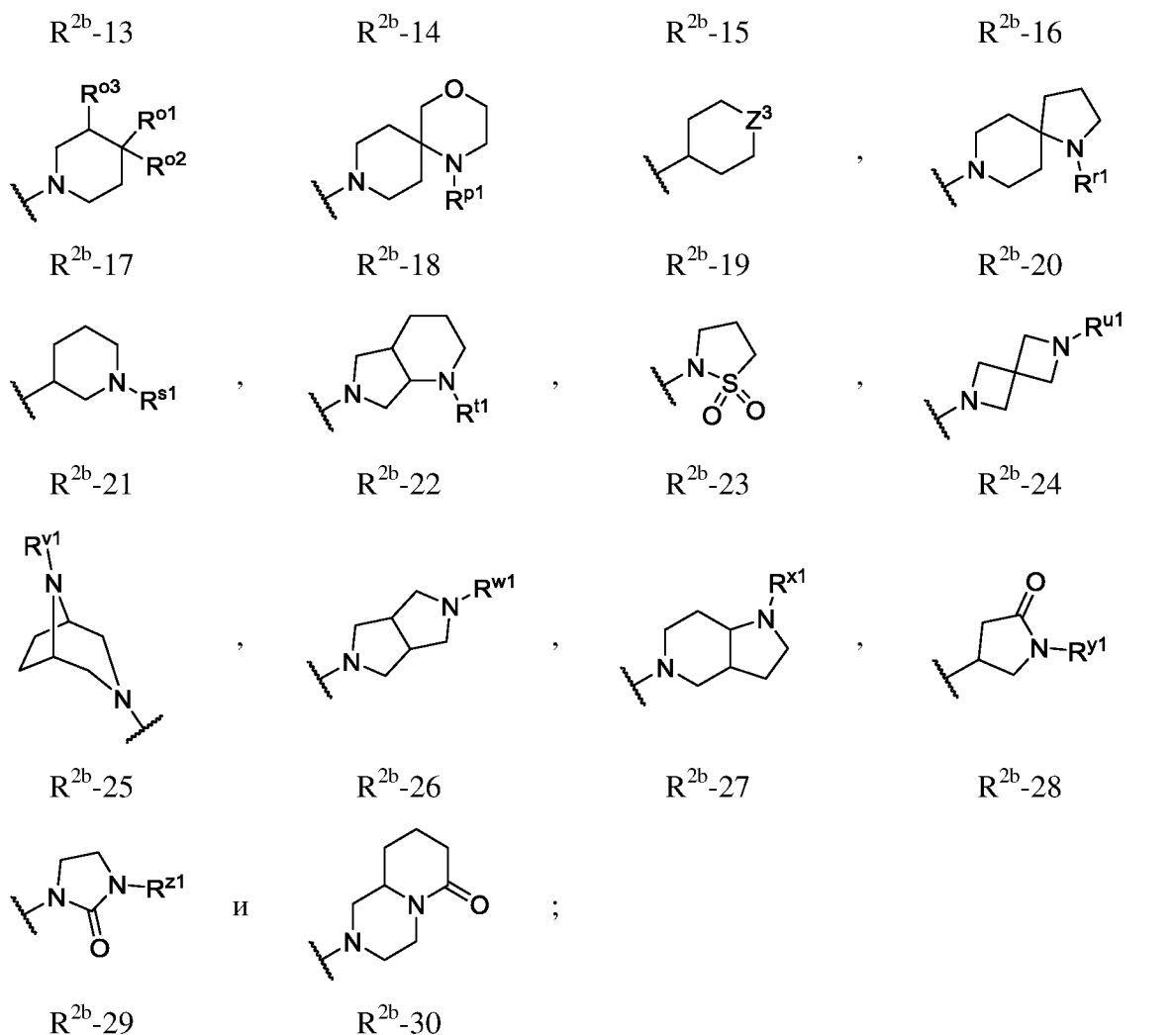
[0145] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы посредством атома азота, например, R^{2b} представляет собой:



[0146] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где

[0147] R^{2b} выбран из группы, состоящей из





[0148] R^{a1} выбран из группы, состоящей из $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$; $-NR^{5a}R^{5b}$; незамещенного 4-10-членного гетероцикло; замещенного 4-10-членного гетероцикло, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, $-NR^{5c}R^{5d}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-C(R^{6a})(R^{6b})C(=O)NR^{5e}R^{5f}$, $-C(=O)R^{4b}$, (гидроксигруппы) C_1 - C_4 алкила и галогена;

[0149] каждый из R^{a2} и R^{a3} представляет собой водород; или

[0150] R^{a2} и R^{a3} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $C(=O)$;

[0151] R^{a4} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и гидроксигруппы;

[0152] R^{a5} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

[0153] R^{b1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_3 - C_6 циклоалкила;

[0154] R^{c1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0155] каждый из R^{c2} и R^{c3} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила; или

[0156] R^{c2} и R^{c3} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $C(=O)$;

[0157] R^{c4} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила;

[0158] m равняется 1 или 2;

[0159] R^{d1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$,

[0160] каждый из R^{d2} и R^{d3} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

[0161] R^{e1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0162] R^{f1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0163] R^{g1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, $-C(=O)R^{4c}$, C_1 - C_4 галогеналкила, $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила

[0164] R^{h1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0165] R^{h2} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила;

[0166] каждый из R^{h3} и R^{h4} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила; или

[0167] R^{h3} и R^{h4} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $C(=O)$;

[0168] R^{i1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$ и (амино) C_1 - C_4 алкила;

[0169] Z^1 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-O-$;

[0170] R^{j1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0171] R^{k1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, незамещенного 4-14-членного гетероцикло и $-NR^{5a}R^{5b}$;

[0172] R^{k2} выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси и C_1 - C_4 алкила;

[0173] r равняется 0, 1 или 2;

[0174] Z^2 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-N(R^{m3})-$;

[0175] R^{m3} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0176] R^{n3} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0177] R^{o1} выбран из группы, состоящей из гидрокси, (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, (амино) C_1 - C_4 алкила, $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-NR^{5a}R^{5b}$, незамещенного 4-14-членного гетероцикло, замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси;

[0178] R^{o2} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила;

[0179] R^{o3} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C_1 - C_4 алкила;

[0180] R^{p1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0181] Z^3 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-N(R^{q1})-$;

[0182] R^{q1} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила;

[0183] R^{r1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0184] R^{s1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0185] R^{t1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0186] R^{u1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0187] R^{v1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0188] R^{w1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

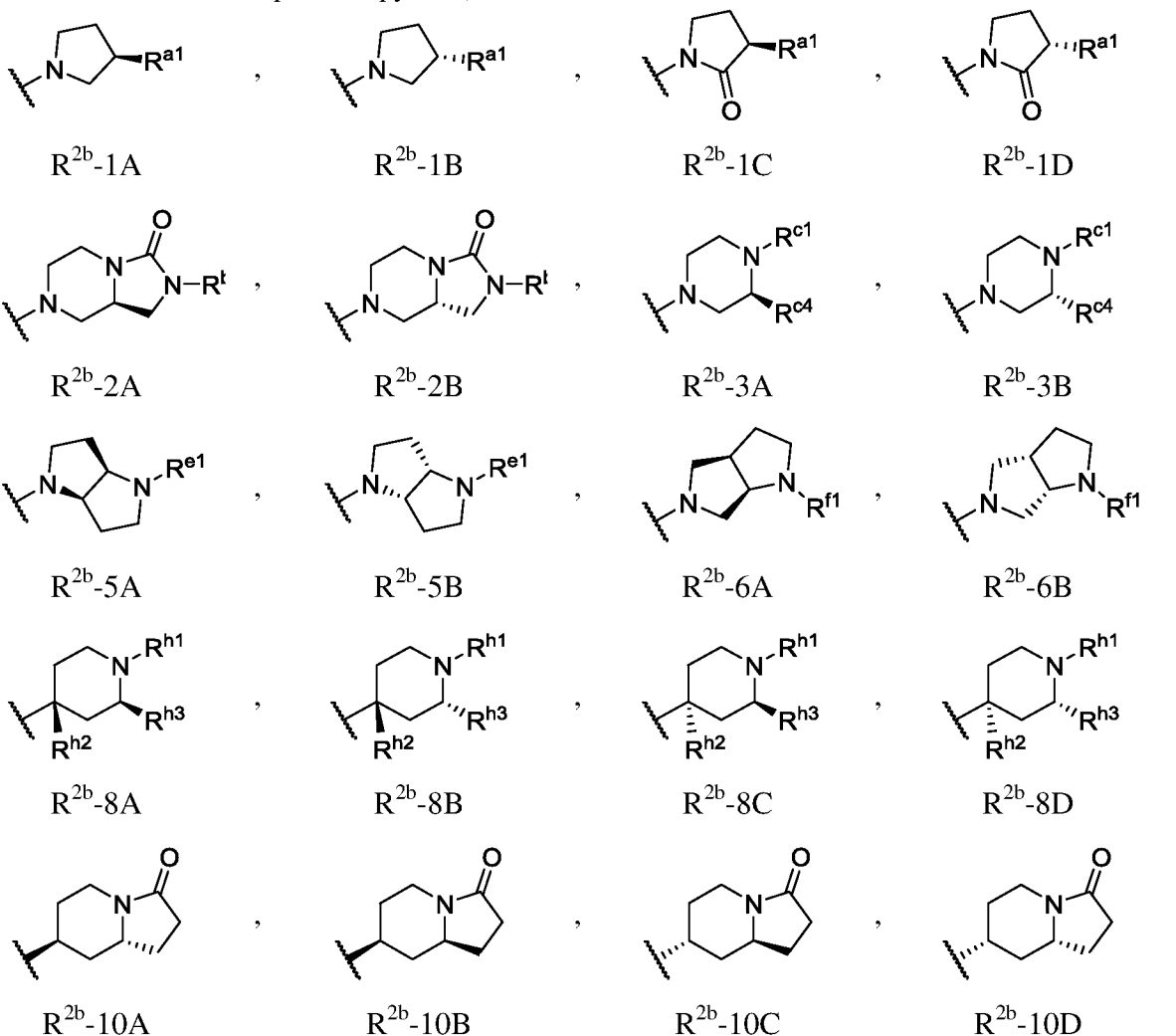
[0189] R^{x1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

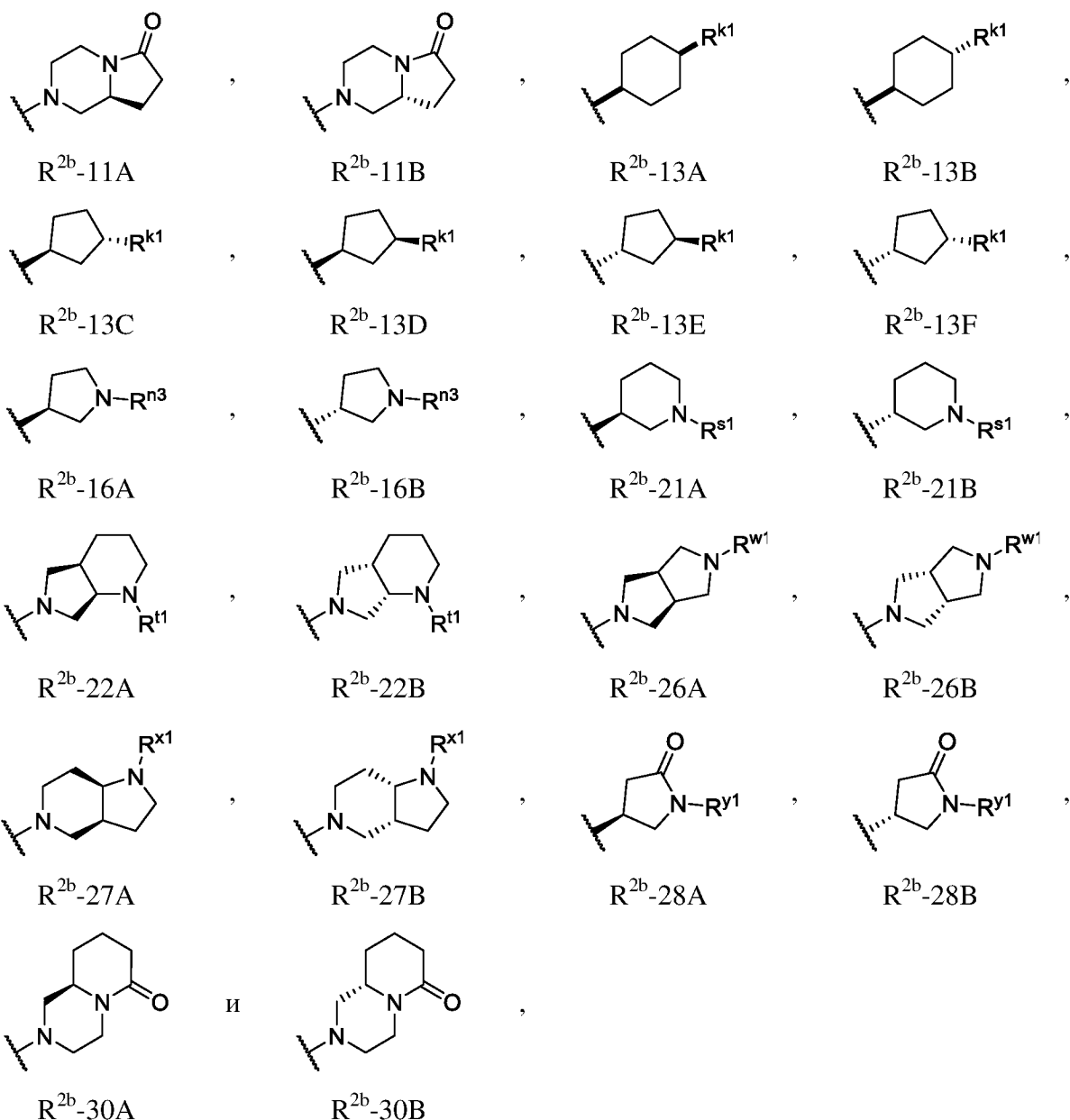
[0190] R^{y1} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила; и

[0191] R^{z1} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0192] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где

[0193] R^{2b} выбран из группы, состоящей из





или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0194] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-1} , R^{2b-1A} , R^{2b-1B} , R^{2b-1C} или R^{2b-1D} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{a1} представляет собой $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$. В другом варианте осуществления R^{a1} представляет собой $-NR^{5a}R^{5b}$. В другом варианте осуществления R^{a1} представляет собой $-NR^{5a}R^{5b}$, и R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила. В другом варианте осуществления R^{a1} представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикло.

[0195] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-2} , R^{2b-2A} или R^{2b-2b} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{b1} представляет собой

C₁-C₄алкил.

[0196] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b}-3, R^{2b}-3A или R^{2b}-3B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{c1} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила и -C(=O)R^{4c}. В другом варианте осуществления каждый из R^{c2} и R^{c3} представляет собой водород. В другом варианте осуществления R^{c2} и R^{c3}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу C(=O). В другом варианте осуществления R^{c4} представляет собой водород. В другом варианте осуществления m равняется 1.

[0197] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b}-4, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{d1} представляет собой C(=O)R^{4c}. В другом варианте осуществления каждый из R^{d2} и R^{d3} представляет собой водород или фтор.

[0198] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b}-5, R^{2b}-5A или R^{2b}-5B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{e1} представляет собой -C(=O)R^{4c}.

[0199] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b}-6, R^{2b}-6A или R^{2b}-6B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{f1} представляет собой C(=O)R^{4c}.

[0200] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b}-7, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{g1} представляет собой C(=O)R^{4c}.

[0201] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b}-8, R^{2b}-8A, R^{2b}-8B, R^{2b}-8C или R^{2b}-8D, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{h1} представляет собой -C(=O)R^{4c}. В другом варианте осуществления R^{h2} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₃алкила. В другом варианте осуществления R^{h3} представляет собой водород.

[0202] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b}-9, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0203] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение

представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b} -10, R^{2b} -10A, R^{2b} -10B, R^{2b} -10C и R^{2b} -10d, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0204] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b} -11, R^{2b} -11A и R^{2b} -11B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0205] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -12, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{j1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$.

[0206] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b} -13, R^{2b} -13A, R^{2b} -13B, R^{2b} -13C, R^{2b} -13D, R^{2b} -13E и R^{2b} -13F, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0207] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -14, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0208] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -15, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0209] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b} -16, R^{2b} -16A и R^{2b} -16B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{n3} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$.

[0210] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -17, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0211] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -18, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0212] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -19, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0213] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -20, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0214] В другом варианте осуществления замещенное индолное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b}-21, R^{2b}-21A и R^{2b}-21B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0215] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b}-22, R^{2b}-22A и R^{2b}-22B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0216] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b}-23, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0217] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b-24} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0218] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b}-25, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0219] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b}-26, R^{2b}-26A и R^{2b}-26B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0220] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b}-27, R^{2b}-27A и R^{2b}-27B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0221] В другом варианте осуществления замещенное индолное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b}-28, R^{2b}-28A и R^{2b}-28B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0222] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b}-29, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0223] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -30, R^{2b} -30A или R^{2b} -30B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0224] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2b} представляет собой любую одну или несколько из групп R^{11a} , предусмотренных в соответствии с формулой **IV**, см. ниже, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0225] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{4c} представляет собой C_1 - C_4 алкил или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

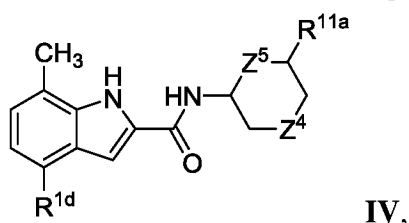
[0226] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулами **III** или формулой **III-A**, где R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0227] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2d} представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0228] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** в любых вышеописанных вариантах осуществления, где A^1 и A^2 представляют собой $-C(H)=$; R^{2e} представляет собой водород; и R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода и галогена, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0229] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **III** или формулой **III-A**, где R^{2d} представляет собой фтор или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0230] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **IV**:



где

[0231] Z^4 выбран из группы, состоящей из $-O-$, $-C(R^{28a})(R^{28b})-$ и $-N(R^{23})-$; или Z^4 отсутствует;

[0232] Z^5 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CH_2CH_2-$;

[0233] R^{11a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного гетероарила и $-N(R^{12b})C(=O)R^{13c}$;

[0234] R^{12b} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила и гетероцикло;

[0235] R^{13c} выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, (алкокси)алкила, (гидрокси)алкила, (циано)алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного гетероцикла, амина, (амино)алкила, $(C_3-C_6\text{циклоалкил})\text{окси}$ и $(4-8\text{-членный гетероцикло})\text{окси}$;

[0236] R^{23} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1-C_4 алкила;

[0237] R^{28a} и R^{28b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила и галогена; и

[0238] R^{1d} определен в соответствии с формулой **I**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0239] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **IV**, где Z^4 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-CH_2-$; или Z^4 отсутствует, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0240] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **IV**, где

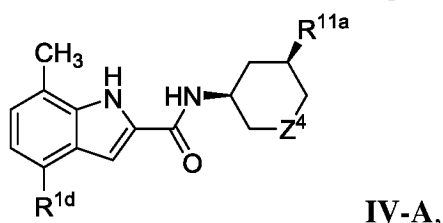
[0241] Z^4 выбран из группы, состоящей из $-O-$ и $-CH_2-$; или Z^4 отсутствует;

[0242] Z^5 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CH_2CH_2-$;

[0243] R^{13c} выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, (алкокси)алкила, (гидрокси)алкила, (циано)алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного гетероцикла и

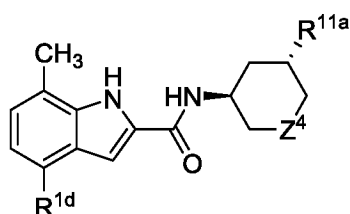
[0244] R^{1d} определен в соответствии с формулой **I**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0245] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **IV-A**:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{1d} , R^{11a} и Z^4 определены выше в соответствии с формулой **IV**.

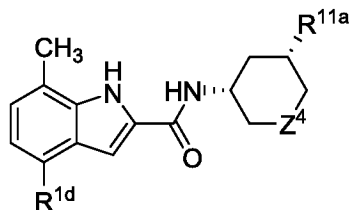
[0246] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **IV-B**:



IV-B,

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{1d} , R^{11a} и Z^4 определены выше в соответствии с формулой IV.

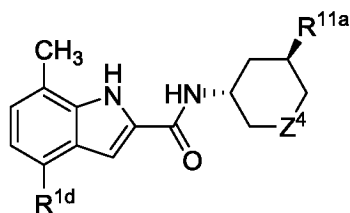
[0247] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой IV-C:



IV-C,

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{1d} , R^{11a} и Z^4 определены выше в соответствии с формулой IV.

[0248] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой IV-D:



IV-D,

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват, где R^{1d} , R^{11a} и Z^4 определены выше в соответствии с формулой IV.

[0249] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул IV, IV-A, IV-B, IV-C или IV-D, где

[0250] R^{11a} выбран из группы, состоящей из (A) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (B) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из $-N(R^{12a})C(=O)R^{13a}$; $-C(=O)R^{13b}$; C_1 - C_4 алкила; $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_4 галогеналкила; amino; гидрокси; $-N(R^{12a})S(=O)_2R^{24}$; $-S(=O)_2R^{24}$; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (amino) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (C) незамещенного 5-10-членного гетероарила; (D) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 -

С₄алкила и (амино)алкила; (E) С₁-С₆алкила и (F) -N(R^{12b})C(=O)R^{13c};

[0251] каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, С₁-С₄алкила, (С₁-С₄алкокси)С₁-С₄алкила и (гидрокси)С₁-С₄алкила;

[0252] каждый из R^{13a}, R^{13b} и R^{13c} независимо выбран из группы, состоящей из С₁-С₆алкила; С₁-С₆галогеналкила; незамещенного С₃-С₆циклоалкила; С₁-С₆алкокси; (С₁-С₄алкокси)С₁-С₄алкила; (гидрокси)С₁-С₄алкила; (циано)алкила; незамещенного С₆-С₁₀арила; замещенного С₆-С₁₀арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и С₁-С₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и С₁-С₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и С₁-С₄алкила; amino; (амино)алкила; (С₃-С₆циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси; и

[0253] R²⁴ выбран из группы, состоящей из С₁-С₄алкила и (гидрокси)С₁-С₄алкила.

[0254] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где Z⁴ представляет собой -C(R^{28a})(R^{28b})-; и R^{28a} и R^{28b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, С₁-С₄алкила и фтора, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0255] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где Z⁴ представляет собой -C(R^{28a})(R^{28b})-; и R^{28a} представляет собой водород; и R^{28b} выбран из группы, состоящей из С₁-С₄алкила и фтора, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

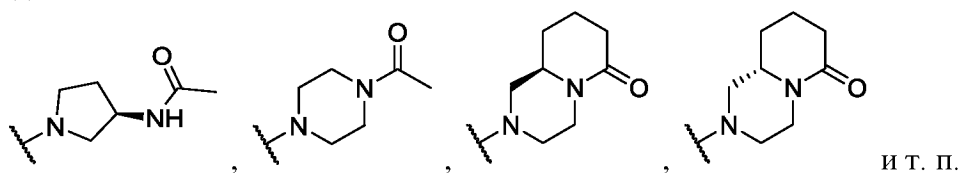
[0256] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где Z⁴ представляет собой -C(R^{28a})(R^{28b})-; и R^{28a} и R^{28b} независимо представляют собой С₁-С₄алкил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0257] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где Z⁴ выбран из группы, состоящей из -O-, -CH₂- и -N(R²³), или Z⁴ отсутствует, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

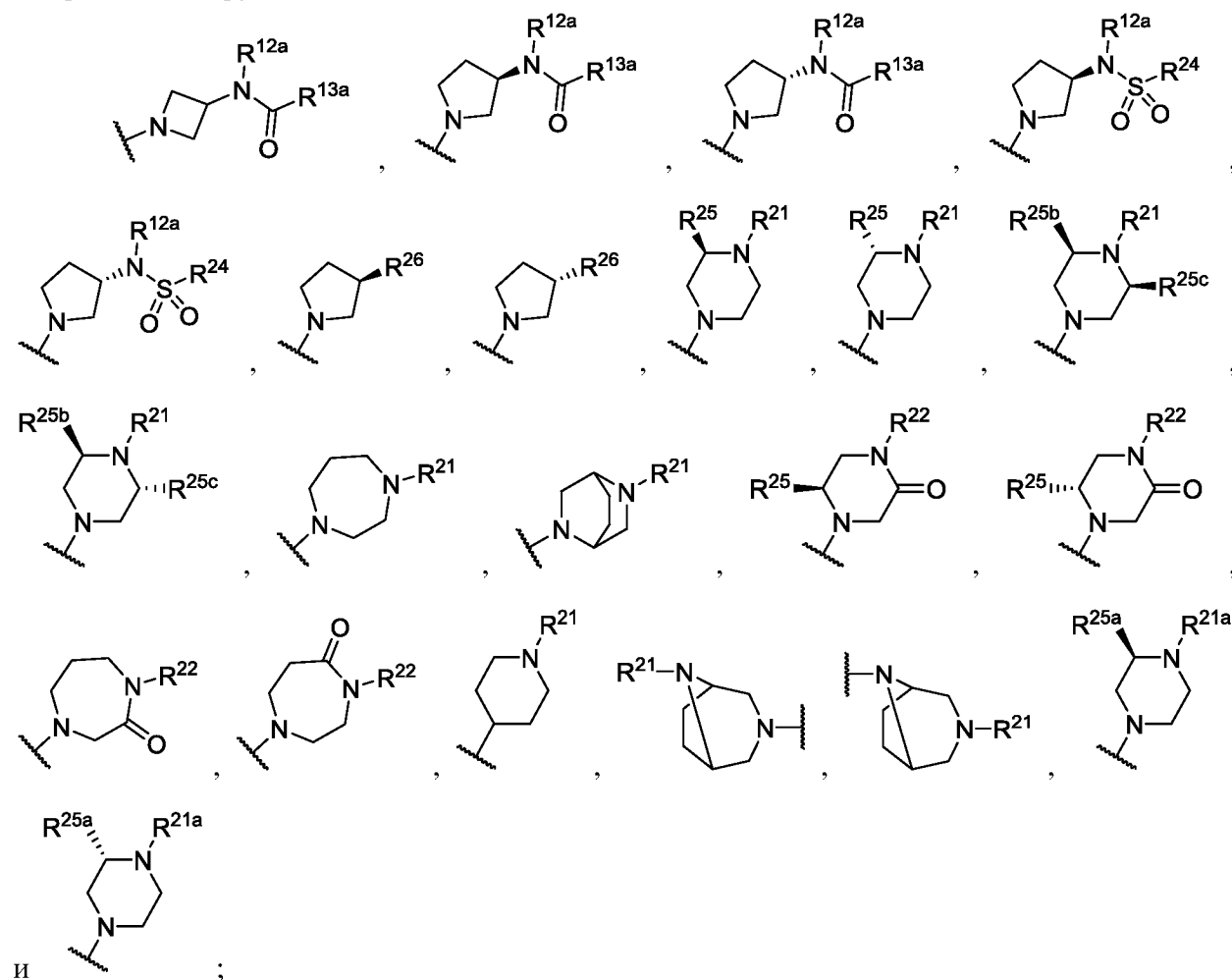
[0258] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где Z⁴ представляет собой -CH₂-, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0259] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-**

C или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой необязательно замещенный 3-10-членный гетероцикл, связанный с остальной частью молекулы посредством атома азота, например, R^{11a} представляет собой



[0260] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикло, выбранный из группы, состоящей из



[0261] R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_3 алкила, $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

[0262] R^{13a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (amino) C_1 - C_4 алкила; $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы,

состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила;

[0263] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino; C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (амино)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (C_3 - C_6 циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси;

[0264] R^{21} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)R^{13b}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, незамещенного 4-14-членного гетероцикло и $-S(=O)_2R^{24}$;

[0265] R^{22} представляет собой C_1 - C_4 алкил; незамещенный C_3 - C_6 циклоалкил; замещенный C_3 - C_6 циклоалкил, содержащий один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенный 4-14-членный гетероцикло и замещенный 4-14-членный гетероцикло, содержащий один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила;

[0266] R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

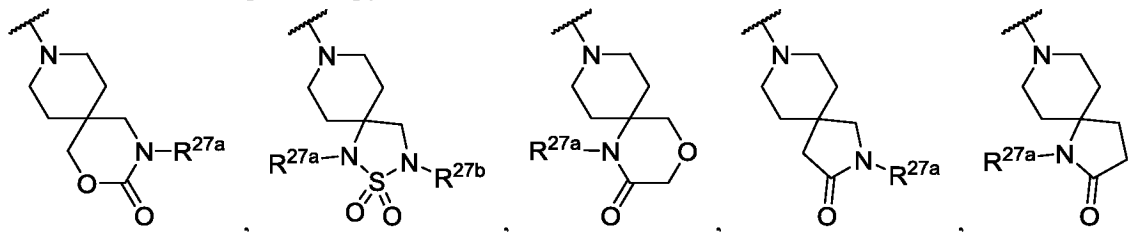
[0267] R^{25} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила;

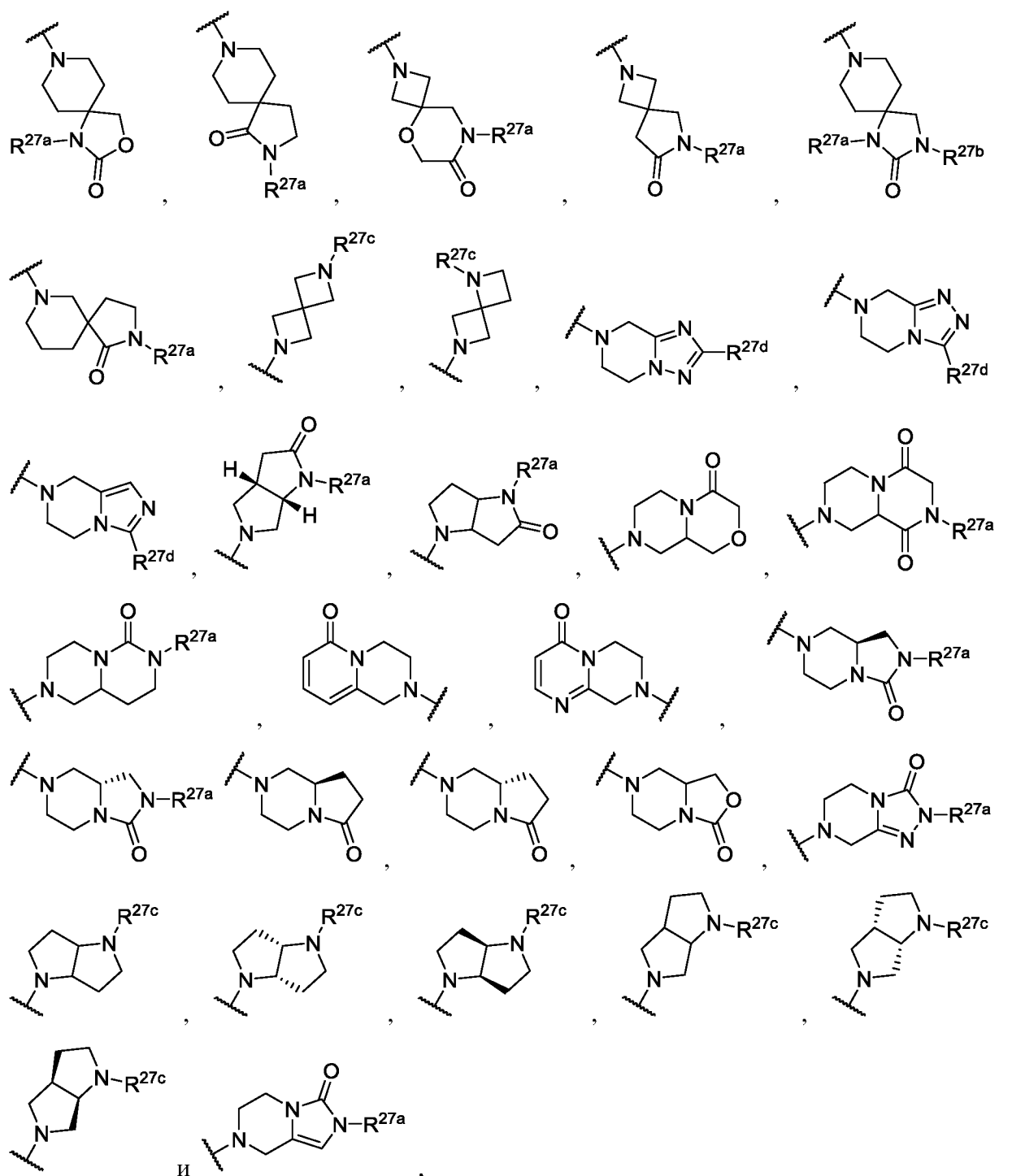
[0268] R^{25b} и R^{25c} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0269] R^{26} выбран из группы, состоящей из незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; и

[0270] R^{21a} и R^{25a} , взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикло, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0271] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из





где

[0272] каждый из R^{27a} и R^{27b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

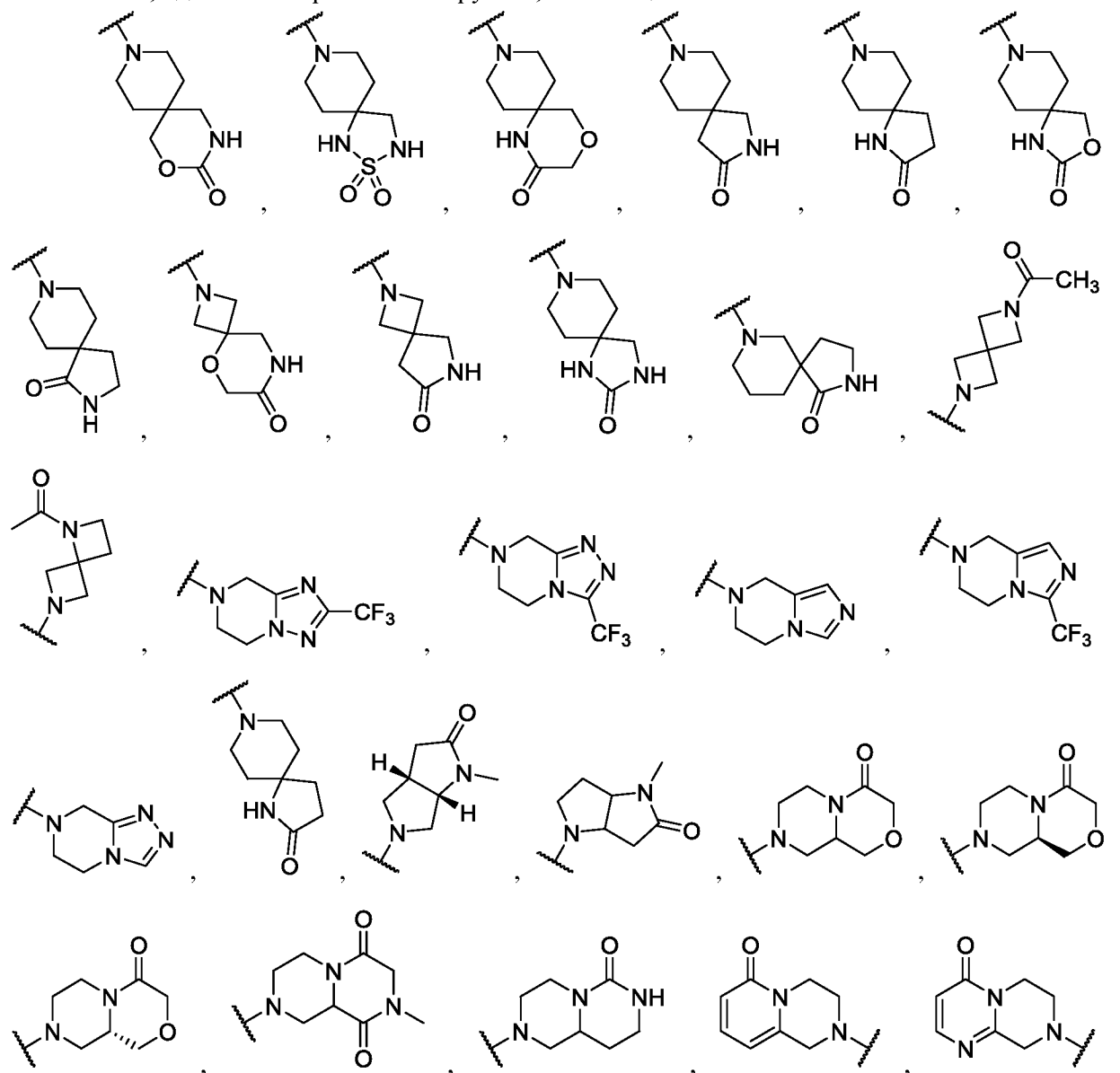
[0273] R^{27c} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)R^{13b}$; C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_4 галогеналкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; и $-S(=O)_2R^{24}$;

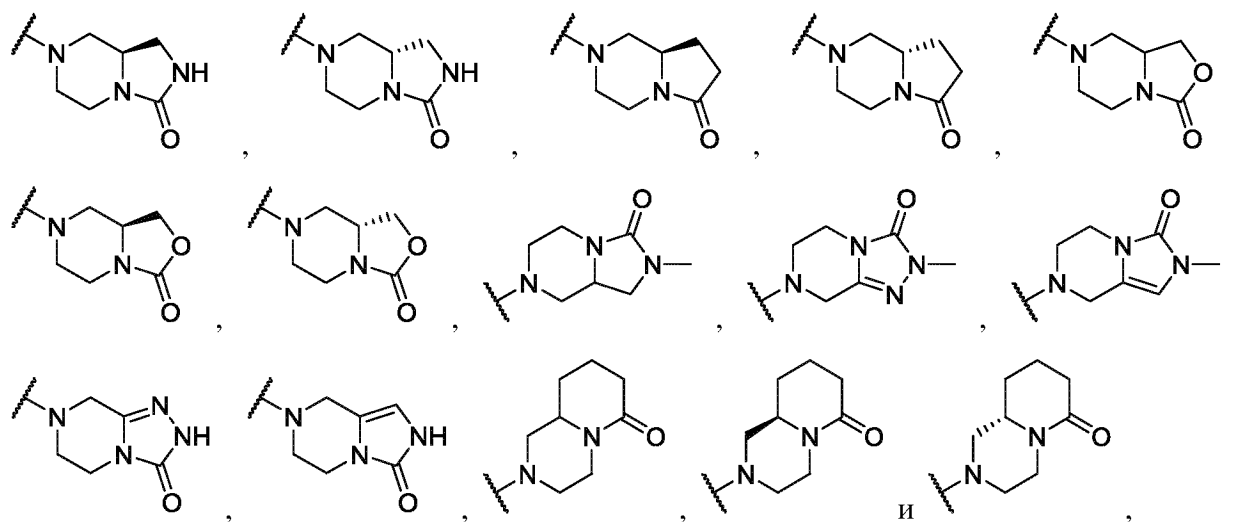
[0274] R^{27d} выбран из группы, состоящей из водорода; C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0275] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; амино C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (амино)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (C_3 - C_6 циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси; и

[0276] R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0277] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбранный из группы, состоящей из

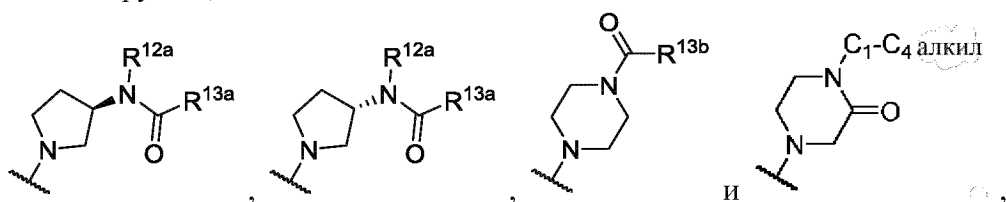




или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0278] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из $-N(R^{12a})C(=O)R^{13a}$, $-C(=O)R^{13b}$ и C_1 -C₄алкила; незамещенного 5-10-членного гетероарила и замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C_1 -C₄алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0279] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикло, выбранный из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

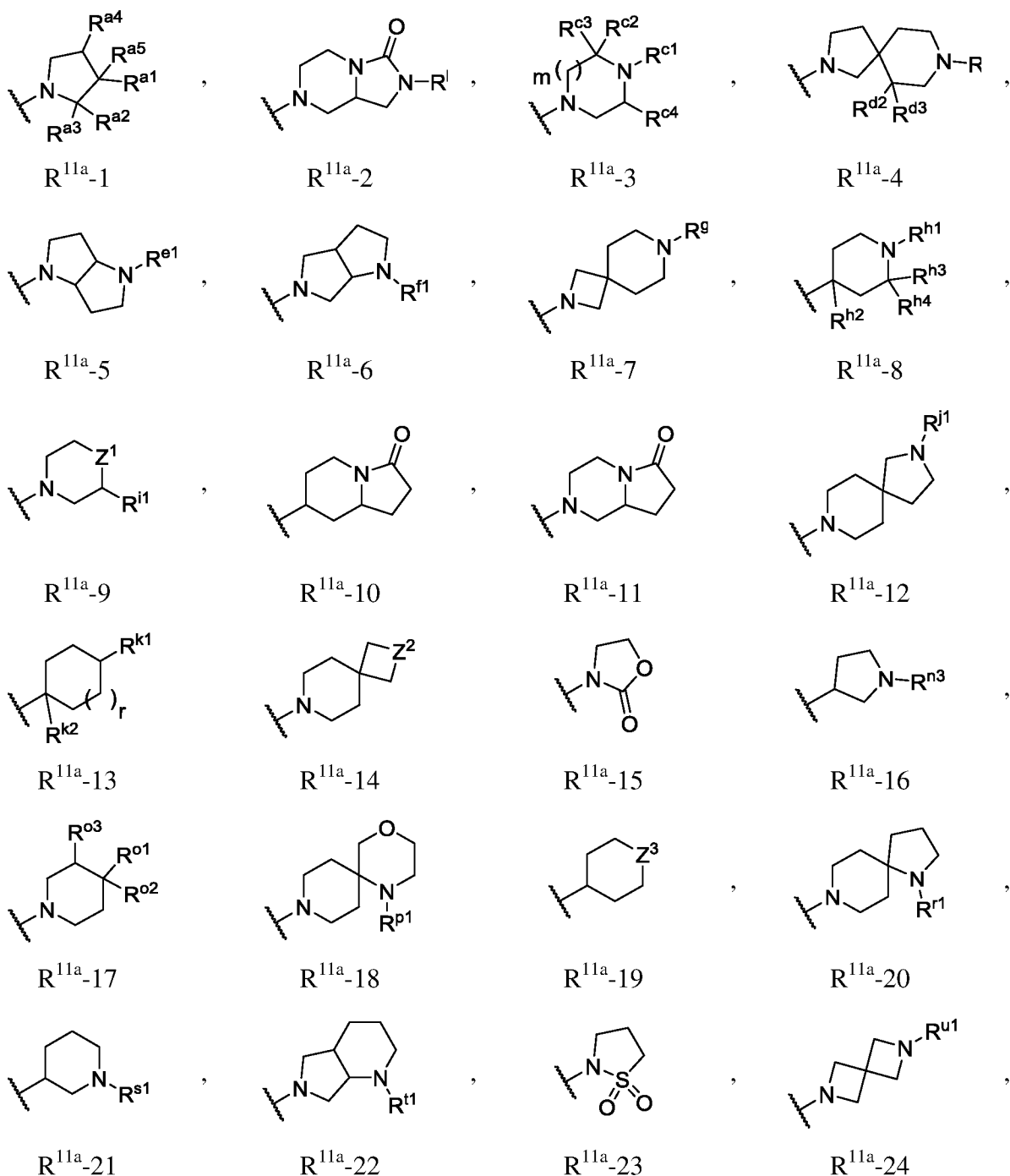
[0280] В другом варианте осуществления R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 -C₃алкила; R^{13a} представляет собой C_1 -C₄алкил; и R^{13b} представляет собой C_1 -C₄алкил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; R^{13a} представляет собой метил; и R^{13b} представляет собой метил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

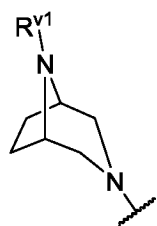
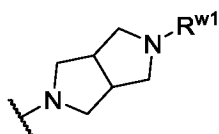
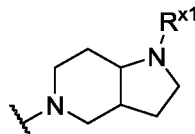
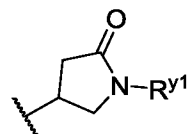
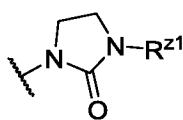
[0281] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляют собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой любую одну или несколько из групп R^{2b} ,

предусмотренных в соответствии с формулой **III**, см. выше, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

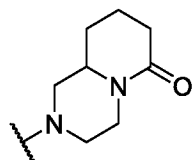
[0282] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где

[0283] R^{11a} выбран из группы, состоящей из



R^{11a}-25R^{11a}-26R^{11a}-27R^{11a}-28R^{11a}-29

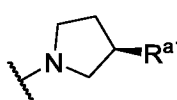
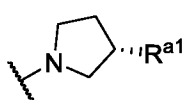
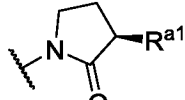
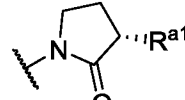
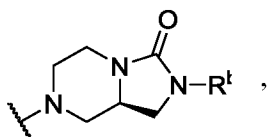
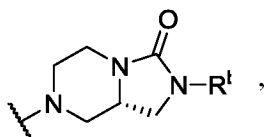
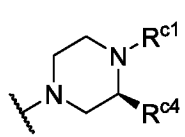
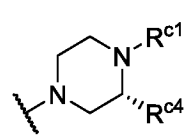
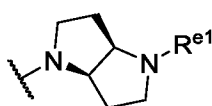
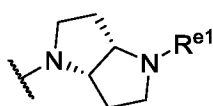
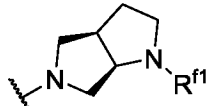
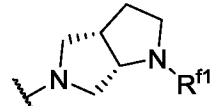
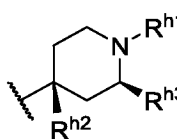
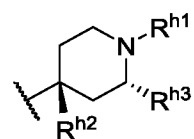
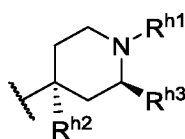
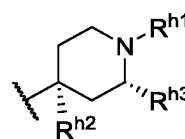
и

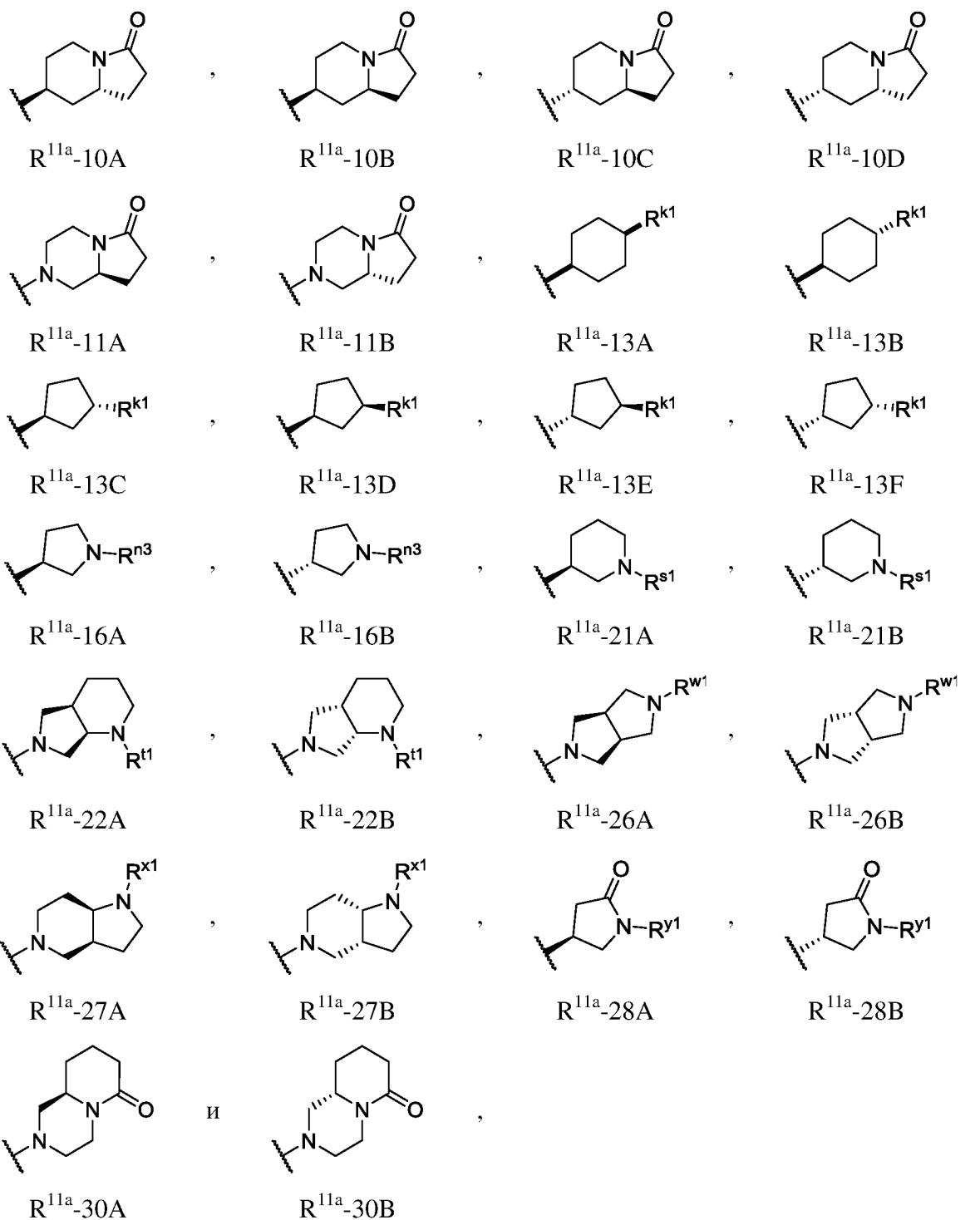
R^{11a}-30

[0284] и R^{a1}, R^{a2}, R^{a3}, R^{a4}, R^{a5}, R^{b1}, R^{c1}, R^{c2}, R^{c3}, R^{c4}, m, R^{d1}, R^{d2}, R^{d3}, R^{e1}, R^{f1}, R^{g1}, R^{h1}, R^{h2}, R^{h3}, R^{h4}, Rⁱ¹, Z¹, R^{j1}, R^{k1}, R^{k2}, r, Z², Rⁿ³, R^{o1}, R^{o2}, R^{o3}, R^{p1}, Z³, R^{r1}, R^{s1}, R^{t1}, R^{u1}, R^{v1}, R^{w1}, R^{x1}, R^{y1} и R^{z1} определены в соответствии с формулой **III**; или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0285] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где

[0286] R^{11a} выбран из группы, состоящей из

R^{11a}-1AR^{11a}-1BR^{11a}-1CR^{11a}-1DR^{11a}-2AR^{11a}-2BR^{11a}-3AR^{11a}-3BR^{11a}-5AR^{11a}-5BR^{11a}-6AR^{11a}-6BR^{11a}-8AR^{11a}-8BR^{11a}-8CR^{11a}-8D



и R^{a1} , R^{a5} , R^{b1} , R^{e1} , R^{f1} , R^{h1} , R^{h2} , R^{h3} , R^{k1} , R^{n3} , R^{s1} , R^{t1} , R^{w1} , R^{x1} и R^{y1} определены в соответствии с формулой **III**; или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0287] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-1} , R^{11a-1A} , R^{11a-1B} , R^{11a-1C} или R^{11a-1D} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{a1} представляет собой $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$. В другом варианте осуществления R^{a1} представляет собой $-NR^{5a}R^{5b}$. В другом варианте осуществления R^{a1} представляет собой $-NR^{5a}R^{5b}$, и R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила. В другом

варианте осуществления R^{a1} представляет собой необязательно замещенный 4-10-членный гетероцикло.

[0288] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-2} , R^{11a-2A} или R^{11a-2b} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{b1} представляет собой C_1 - C_4 алкил.

[0289] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-3} , R^{11a-3A} или R^{11a-3B} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{c1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$. В другом варианте осуществления каждый из R^{c2} и R^{c3} представляет собой водород. В другом варианте осуществления R^{c2} и R^{c3} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $C(=O)$. В другом варианте осуществления R^{c4} представляет собой водород. В другом варианте осуществления m равняется 1.

[0290] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-4} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{d1} представляет собой $C(=O)R^{4c}$. В другом варианте осуществления каждый из R^{d2} и R^{d3} представляет собой водород или фтор.

[0291] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-5} , R^{11a-5A} или R^{11a-5B} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{e1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$.

[0292] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-6} , R^{11a-6A} или R^{11a-6B} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{f1} представляет собой $C(=O)R^{4c}$.

[0293] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-7} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{g1} представляет собой $C(=O)R^{4c}$.

[0294] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-8} , R^{11a-8A} , R^{11a-8B} , R^{11a-8C} или R^{11a-8D} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления

R^{h1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$. В другом варианте осуществления R^{h2} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 -С₃алкила. В другом варианте осуществления R^{h3} представляет собой водород.

[0295] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-9} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0296] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из R^{11a-10} , $R^{11a-10A}$, $R^{11a-10B}$, $R^{11a-10C}$ и $R^{11a-10d}$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0297] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из R^{11a-11} , $R^{11a-11A}$ и $R^{11a-11B}$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0298] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-12} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{i1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$.

[0299] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из R^{11a-13} , $R^{11a-13A}$, $R^{11a-13B}$, $R^{11a-13C}$, $R^{11a-13D}$, $R^{11a-13E}$ и $R^{11a-13F}$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0300] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-14} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0301] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-15} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0302] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из R^{11a-16} , $R^{11a-16A}$ и $R^{11a-16B}$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват. В другом варианте осуществления R^{n3} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$.

[0303] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a-17} , или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0314] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из R^{11a} -28, R^{11a} -28A и R^{11a} -28B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

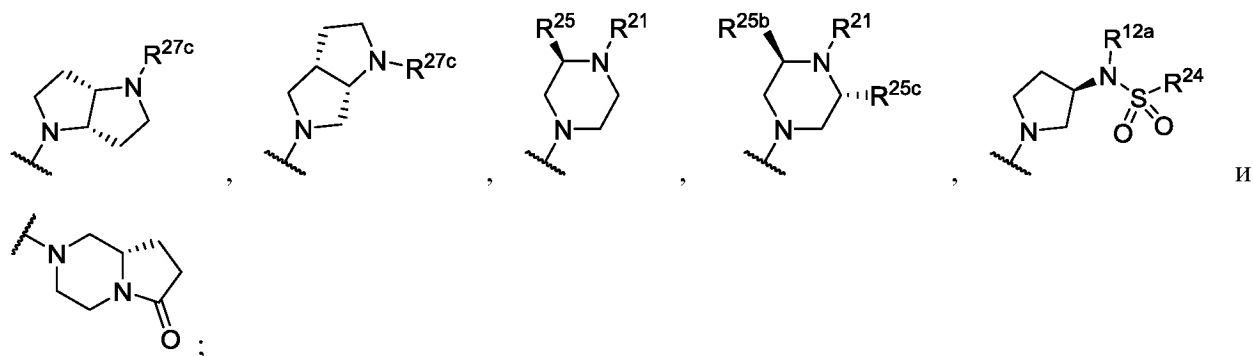
[0315] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a} -29, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0316] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV**, **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где R^{11a} представляет собой R^{11a} -30, R^{11a} -30A или R^{11a} -30B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0317] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где

[0318] Z^4 представляет собой $-\text{CH}_2-$;

[0319] R^{11a} выбран из группы, состоящей из



[0320] R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_3 алкила;

[0321] R^{21} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13b}$;

[0322] R^{27c} представляет собой $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13b}$;

[0323] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

[0324] R^{24} представляет собой C_1 - C_4 алкил;

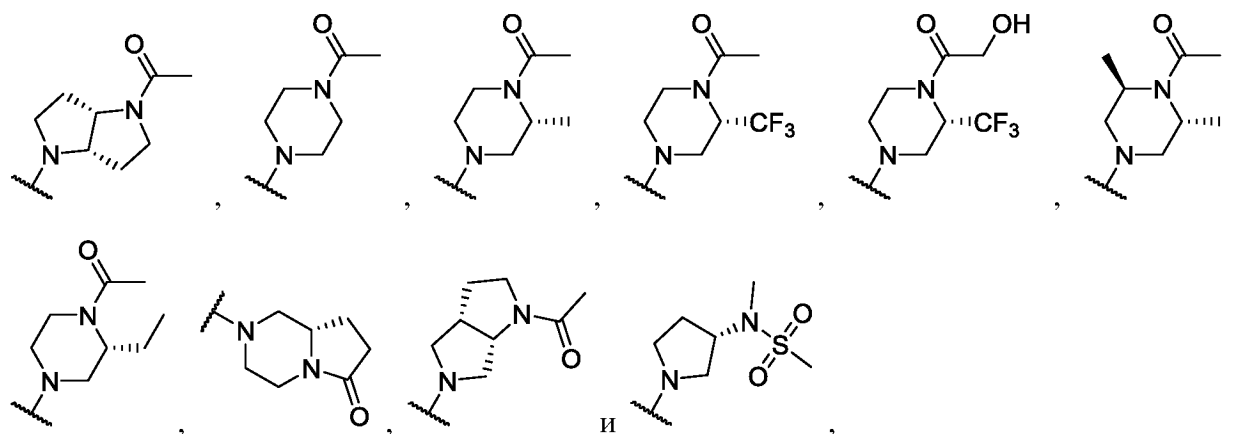
[0325] R^{25} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила; и

[0326] R^{25b} и R^{25c} независимо выбраны из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0327] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **IV-A**, **IV-B**, **IV-C** или **IV-D**, где

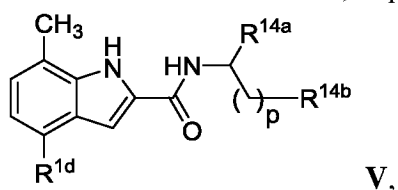
[0328] Z^4 представляет собой $-\text{CH}_2-$;

[0329] R^{11a} выбран из группы, состоящей из



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0330] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **V**:



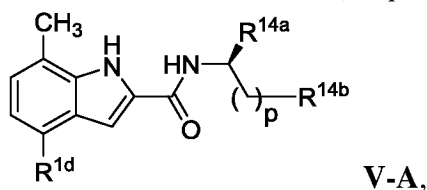
где

[0331] R^{14a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила и необязательно замещенного гетероарила;

[0332] R^{14b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила и карбоксамида; и

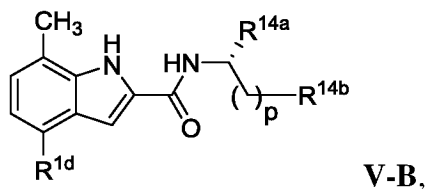
[0333] p равняется 0, 1, 2 или 3; или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0334] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **V-A**:



где R^{1d} , R^{14a} , R^{14b} и p определены в соответствии с формулой **V**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0335] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **V-B**:



где R^{1d} , R^{14a} , R^{14d} и p определены в соответствии с формулой **V**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0336] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **V**, **V-A** или **V-B**, где

[0337] R^{14a} выбран из группы, состоящей из (A) незамещенного 5-10-членного гетероарила; (B) замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из (i) галогена; (ii) C_1 - C_4 алкила; (iii) C_1 - C_4 алкокси; (iv) (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; (v) (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; (vi) $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$; (vii) незамещенного 5-10-членного гетероарила; (viii) замещенного 5- или 10-членного гетероарила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила, 5-9-членного гетероарила и $-NR^{15e}R^{15f}$; (ix) $-OR^{16}$; (x) незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; (xi) замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$; (xii) циано; (xiii) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (xiv) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; (xv) (карбокси) C_1 - C_4 алкила; (xvi) (карбоксамидо) C_1 - C_4 алкила и (xvii) карбокси; и (C) C_1 - C_6 алкила;

[0338] R^{14b} выбран из группы, состоящей из (A) незамещенного 5-10-членного гетероарила; (B) замещенного 5- или 10-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила и $(C_3$ - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила; (C) незамещенного C_6 - C_{10} арила; (D) замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила и (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; (E) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (F) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксид, амино и C_1 - C_4 алкила; (G) $-C(=O)NR^{15c}R^{15d}$; (H) незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила и (I) C_1 - C_6 алкила;

[0339] p равняется 0, 1, 2 или 3;

[0340] R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из группы, состоящей из (A) водорода; (B) C_1 - C_6 алкила; (C) C_1 - C_6 галогеналкила; (D) $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (E) (гидроксид) C_1 - C_4 алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C_6 - C_{10} арила; (H) замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, амино, гидроксид и C_1 - C_4 алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, амино, гидроксид и C_1 - C_4 алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя,

независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (M) незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила и (N) замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-NR^{15g}R^{15h}$, или

[0341] R^{15a} и R^{15b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0342] R^{15c} и R^{15d} независимо выбраны из группы, состоящей из (A) водорода; (B) C_1 - C_6 алкила; (C) C_1 - C_6 галогеналкила; (D) $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (E) (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C_6 - C_{10} арила; (H) замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (M) незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила и (N) замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-NR^{15g}R^{15h}$, или

[0343] R^{15c} и R^{15d} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0344] R^{15e} и R^{15f} независимо выбраны из группы, состоящей из (A) водорода; (B) C_1 - C_6 алкила; (C) C_1 - C_6 галогеналкила; (D) $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (E) (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C_6 - C_{10} арила; (H) замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (M) незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила и (N) замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-NR^{15g}R^{15h}$, или

[0345] R^{15e} и R^{15f} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0346] R^{15g} и R^{15h} независимо выбраны из группы, состоящей из (A) водорода; (B) C_1 - C_6 алкила; (C) C_1 - C_6 галогеналкила; (D) C_1 - C_6 алкокси; (E) $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (F) (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (G) (циано)алкила; (H) незамещенного C_6 - C_{10} арила; (I) замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя,

независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (J) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (K) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (L) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (M) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (N) незамещенного C₃-C₈циклоалкила и (O) замещенного C₃-C₈циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и -NR^{15g}R^{15h}, или

[0347] R^{15g} и R^{15g}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0348] R¹⁶ представляет собой (амино)(гидроксид)C₁-C₄алкил;

[0349] R^{17a} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила;

[0350] R^{18a} выбран из группы, состоящей из (A) C₁-C₆алкила; (B) C₁-C₆галогеналкила; (C) C₁-C₆алкокси; (D) (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (E) (гидроксид)C₁-C₄алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C₆-C₁₀арила; (H) замещенного C₆-C₁₀арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (M) незамещенного C₃-C₈циклоалкила и (N) замещенного C₃-C₈циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0351] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул V, V-A или V-B, где R^{14a} выбран из группы, состоящей из незамещенного 5-10-членного гетероарила и замещенного 5- или 10-членного гетероарила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C₁-C₄алкила; C₁-C₄алкокси; (3-8-членный гетероцикло)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; -C(=O)NR^{15a}R^{15b}, незамещенного 5-10-членного гетероарила; замещенного 5- или 10-членного гетероарила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, (3-8-членный гетероцикло)C₁-C₄алкила, 5-9-членного гетероарила и -NR^{15e}R^{15f}, незамещенного C₃-C₆циклоалкила и замещенного C₃-C₆циклоалкила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и -N(R^{17a})C(=O)R^{18a}, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0352] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение

представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **V**, **V-A** или **V-B**, где R^{14a} представляет собой замещенный пиридил, содержащий один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_4 алкокси; (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; - $C(=O)NR^{15a}R^{15b}$; незамещенного 5-10-членного гетероарила; замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила, 5-9-членного гетероарила и $-NR^{15e}R^{15f}$; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила и замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

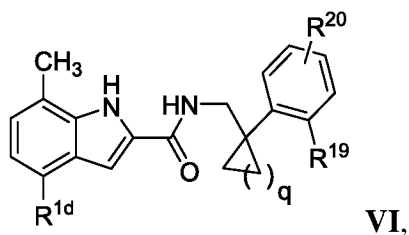
[0353] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **V**, **V-A** или **V-B**, где R^{14b} выбран из группы, состоящей из незамещенного 5-10-членного гетероарила; замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила; незамещенного C_6 - C_{10} арила; замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксид, амино и C_1 - C_4 алкила; и незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0354] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **V**, **V-A** или **V-B**, где R^{14b} выбран из группы, состоящей из незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила; незамещенного фенила; замещенного фенила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; и незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0355] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **V**, **V-A** или **V-B**, где p равняется 0, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0356] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся любой из формул **V**, **V-A** или **V-B**, где p равняется 1, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0357] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VI**:



где

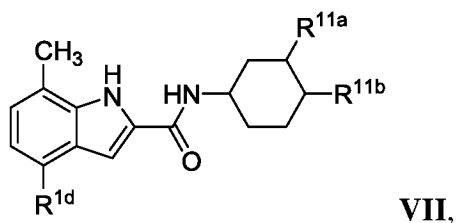
[0358] R¹⁹ выбран из группы, состоящей из незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄алкила;

[0359] R²⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁-C₄алкила; и

[0360] q равняется 1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0361] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VI**, где q равняется 1.

[0362] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VII**:

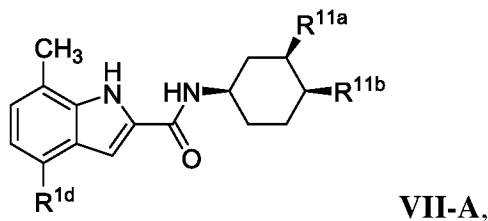


где

[0363] R^{11b} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, галогена и C₁-C₄галогеналкила; и

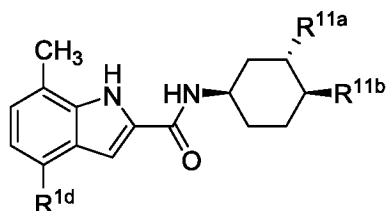
[0364] R^{1d} и R^{11a} определены в соответствии с формулой **IV**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0365] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VII-A**:



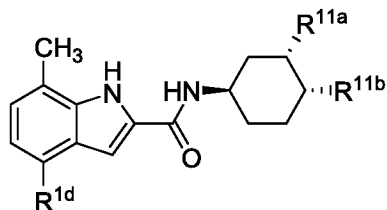
где R^{1d}, R^{11a} и R^{11b} определены в соответствии с формулой **VII**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0366] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VII-B**:

**VII-B,**

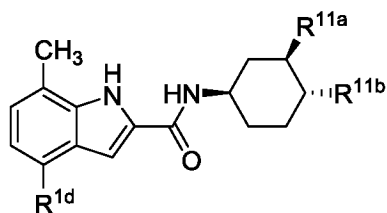
где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} определены в соответствии с формулой **VII**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0367] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VII-C**:

**VII-C,**

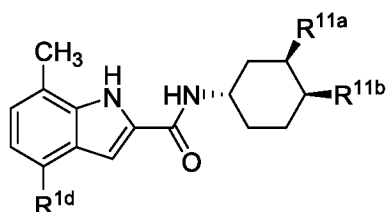
где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} определены в соответствии с формулой **VII**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0368] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VII-D**:

**VII-D,**

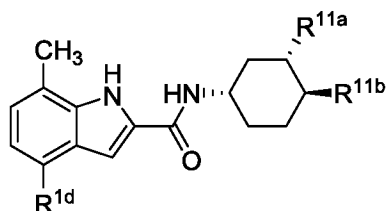
где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} определены в соответствии с формулой **VII**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0369] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VII-E**:

**VII-E,**

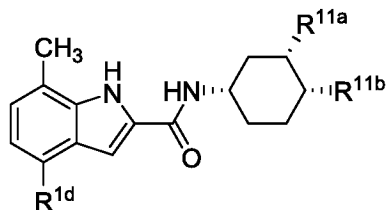
где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} определены в соответствии с формулой **VII**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0370] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VII-F**:

**VII-F,**

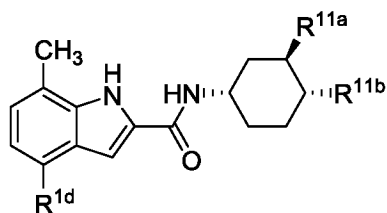
где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} определены в соответствии с формулой **VII**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0371] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VII-G**:

**VII-G,**

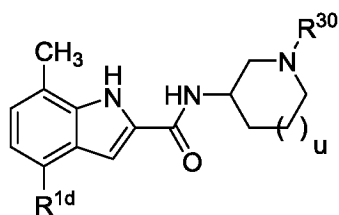
где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} определены в соответствии с формулой **VII**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0372] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VII-H**:

**VII-H,**

где R^{1d} , R^{11a} и R^{11b} определены в соответствии с формулой **VII**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0373] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VIII**:

**VIII,**

где

[0374] R^{30} выбран из группы, состоящей из водорода; C_1 - C_6 алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (amino) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; - $C(=O)R^{13b}$ и - $S(=O)_2R^{24}$;

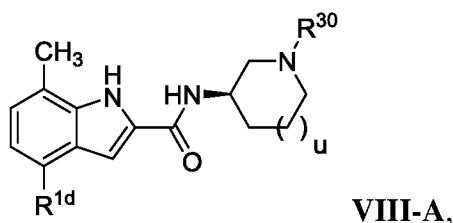
[0375] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino; C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (амино)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (C_3 - C_6 циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси;

[0376] R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

[0377] u равняется 0, 1, 2 или 3; и

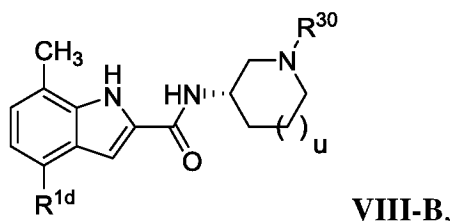
[0378] R^{1d} определен в соответствии с формулой **I**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0379] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VIII-A**:



где R^{1d} , R^{30} и u определены в соответствии с формулой **VIII**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

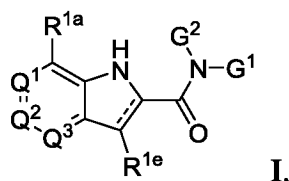
[0380] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение, характеризующееся формулой **VIII-B**:



где R^{1d} , R^{30} и u определены в соответствии с формулой **VIII**, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0381] В другом варианте осуществления замещенное индольное соединение представляет собой соединение по вариантам осуществления 1-73, которые представлены далее.

[0382] Вариант осуществления 1. Соединение формулы **I**:



где

[0383] R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, алкила, алкокси, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

[0384] Q^1 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1b})=$ и $-N=$;

[0385] Q^2 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1c})=$ и $-N=$;

[0386] Q^3 выбран из группы, состоящей из $-C(R^{1d})=$ и $-N=$;

[0387] при условии, что по меньшей мере один из Q^1 , Q^2 или Q^3 представляет собой $-C(R^{1b})=$, $-C(R^{1c})=$ или $-C(R^{1d})=$ соответственно;

[0388] каждый из R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, алкенила, (гидрокси)алкила и алкокси;

[0389] R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, алкила, циклоалкила, (гидрокси)алкила и (циклоалкил)алкила;

[0390] $==$ представляет собой одинарную или двойную связь;

[0391] G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного арила;

[0392] необязательно замещенного гетероарила; необязательно замещенного гетероцикло; необязательно замещенного циклоалкила; (арил)алкила; (гетероарил)алкила; (гетероцикло)алкила; (амино)(арил)алкила; (гетероарил)(арил)алкила; (гетероарил)(гетероцикло)алкила; (гетероарил)(карбоксамидо)алкила; (гетероарил)(циклоалкил)алкила; (арил)(алкоксикарбонил)алкила; (циклоалкил)алкила; (гетероарил)(амино)алкила; (циклоалкил)(алкоксикарбонил)алкила; (гетероарил)(алкоксикарбонил)алкила; (гетероцикло)(циклоалкил)алкила; (арил)(циклоалкил)алкила; (арил)(гидрокси)алкила; (циклоалкил)(гидрокси)алкила; (гидрокси)алкила; необязательно замещенного алкила; (арил)(галогеналкил)алкила; (циклоалкил)(галогеналкил)алкила; (гидрокси)(галогеналкил)алкила и (алкоксикарбонил)(галогеналкил)алкила; и

[0393] G^2 выбран из группы, состоящей из водорода и алкила; или

[0394] G^1 и G^2 , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикло.

[0395] Вариант осуществления 2. Соединение по варианту осуществления 1, где

[0396] R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, C_3 - C_8 циклоалкила, (гидрокси) C_1 - C_6 алкила и $(C_3$ - C_6 циклоалкил) C_1 - C_6 алкила;

[0397] каждый из R^{1b} , R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_1 - C_6 алкила, C_2 - C_6 алкенила, (гидрокси) C_1 - C_6 алкила и C_1 - C_6 алкокси;

[0398] R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_6 алкила;

[0399] G^1 выбран из группы, состоящей из

[0400] необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила; необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикло; необязательно замещенного C_3 - C_8 циклоалкила; $(C_6$ - C_{10} арил) C_1 - C_6 алкила; (5-10-членный гетероарил) C_1 - C_6 алкила; (3-10-членный гетероцикло) C_1 - C_6 алкила; (амино)(C_6 - C_{10} арил) C_1 - C_6 алкила; (5-14-членный гетероарил)(C_6 - C_{10} арил) C_1 - C_6 алкила; (5-10-членный гетероарил)(3-10-членный гетероцикло) C_1 - C_6 алкила; (5-10-членный

гетероарил)(карбоксамидо)C₁-C₆алкила; (5-10-членный гетероарил)(C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₆алкила; (C₆-C₁₀арил)(алкоксикарбонил)C₁-C₆алкила; (C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₆алкила; (5-10-членный гетероарил)(амино)C₁-C₆алкила; (C₃-C₆циклоалкил)(алкоксикарбонил)C₁-C₆алкила; (5-14-членный гетероарил)(алкоксикарбонил)C₁-C₆алкила; (3-14-членный гетероцикло)(C₃-C₈циклоалкил)C₁-C₆алкила; (C₆-C₁₀арил)(C₃-C₈циклоалкил)C₁-C₆алкила; (C₆-C₁₀арил)(гидрокси)C₁-C₆алкила; (C₃-C₆циклоалкил)(гидрокси)C₁-C₆алкила; (гидрокси)C₁-C₆алкила; необязательно замещенного C₁-C₆алкила; (C₆-C₁₀арил)(C₁-C₆галогеналкил)C₁-C₆алкила; (C₃-C₆циклоалкил)(C₁-C₆галогеналкил)C₁-C₆алкила; (гидрокси)(C₁-C₆галогеналкил)C₁-C₆алкила и (алкоксикарбонил)(C₁-C₆галогеналкил)C₁-C₆алкила; и

[0401] G² выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₆алкила; или

[0402] G¹ и G², взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10-членный необязательно замещенный гетероцикло, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0403] Вариант осуществления 3. Соединение по варианту осуществления 2, где

[0404] R^{1a} выбран из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃алкокси, C₃-C₆циклоалкила, (гидрокси)C₁₋₄алкила и (C₃-C₆циклоалкил)C₁₋₄алкила;

[0405] каждый из R^{1b}, R^{1c} и R^{1d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-C₃алкила, C₂-C₄алкенила, (гидрокси)C₁-C₄алкила и C₁-C₃алкокси;

[0406] R^{1e} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₃алкила;

[0407] G¹ выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C₆-C₁₀арила; необязательно замещенного 5-10-членного гетероарила; необязательно замещенного 3-10-членного гетероцикло; необязательно замещенного C₃-C₈циклоалкила; (C₆-C₁₀арил)C₁-C₄алкила; (5-10-членный гетероарил)C₁-C₆алкила; (3-10-членный гетероцикло)C₁-C₄алкила; (амино)(C₆-C₁₀арил)C₁-C₆алкила; (5-14-членный гетероарил)(C₆-C₁₀арил)C₁-C₄алкила; (5-10-членный гетероарил)(3-10-членный гетероцикло)C₁-C₄алкила; (5-10-членный гетероарил)(карбоксамидо)C₁-C₄алкила; (5-10-членный гетероарил)(C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила; (C₆-C₁₀арил)(алкоксикарбонил)C₁-C₄алкила; (C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила; (5-10-членный гетероарил)(амино)C₁-C₄алкила; (C₃-C₆циклоалкил)(алкоксикарбонил)C₁-C₄алкила; (5-14-членный гетероарил)(алкоксикарбонил)C₁-C₄алкила; (3-14-членный гетероцикло)(C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила; (C₆-C₁₀арил)(C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила; (C₆-C₁₀арил)(гидрокси)C₁-C₄алкила; (C₃-C₆циклоалкил)(гидрокси)C₁-C₄алкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; необязательно замещенного C₁-C₄алкила; (C₆-C₁₀арил)(C₁-C₄галогеналкил)C₁-C₄алкила; (C₃-C₆циклоалкил)(C₁-C₄галогеналкил)C₁-C₄алкила; (гидрокси)(C₁-C₄галогеналкил)C₁-C₄алкила и (алкоксикарбонил)(C₁-C₄галогеналкил)C₁-C₄алкила; и

[0408] G² выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила; или

[0409] G¹ и G², взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 5-10-членный необязательно замещенный гетероцикло, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0410] Вариант осуществления 4. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-3, где $\equiv$ представляет собой двойную связь, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0411] Вариант осуществления 5. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, где Q^1 и Q^2 представляют собой $-C(H)=$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

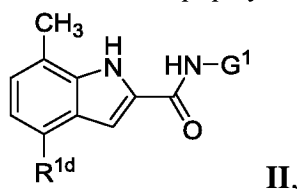
[0412] Вариант осуществления 6. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-4, где Q^3 представляет собой $-C(R^{1d})=$; и R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода и галогена, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0413] Вариант осуществления 7. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-6, где R^{1e} представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0414] Вариант осуществления 8. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-7, где R^{1a} представляет собой C_1 - C_3 алкил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0415] Вариант осуществления 9. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-8, где G^2 представляет собой водород, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

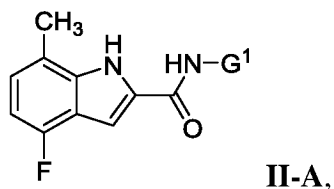
[0416] Вариант осуществления 10. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-9 формулы II:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0417] Вариант осуществления 11. Соединение по вариантам осуществления 10, где R^{1d} выбран из группы, состоящей из водорода и фтора, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0418] Вариант осуществления 12. Соединение по варианту осуществления 11 формулы II-A:

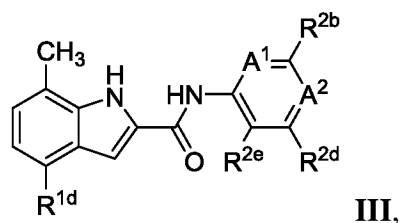


или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0419] Вариант осуществления 13. Соединение по любому из вариантов осуществления 10-12, где G^1 выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного C_6 - C_{10} арила; необязательно замещенного 5-9-членного гетероарила; необязательно

замещенного 3-10-членного гетероцикло; необязательно замещенного C₆-C₈циклоалкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₆алкила; (5-9-членный гетероарил)(C₆₋₁₀арил)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)(C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила и (C₃-C₆циклоалкил)C₁-C₄алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0420] Вариант осуществления 14. Соединение по варианту осуществления 13 формулы **III**:



где

[0421] A¹ выбран из группы, состоящей из -N= и -C(R^{2a})=;

[0422] R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена и галогеналкила;

[0423] R^{2b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, (карбоксамидо)алкила, -OR^{10c}, amino, (гетероцикло)алкила, (амино)алкила, (гидрокси)алкила, карбоксамидо, (гетероарил)алкила, -S(=O)R^{9b}, -S(=O)₂R^{9b} и -C(=O)R^{9c};

[0424] A² выбран из группы, состоящей из -N= и -C(R^{2c})=;

[0425] R^{2c} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена и галогеналкила;

[0426] R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена, циано и галогеналкила;

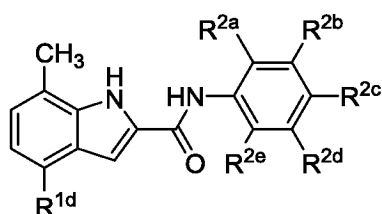
[0427] R^{2e} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, галогена и галогеналкила;

[0428] R^{9b} выбран из группы, состоящей из amino, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло и необязательно замещенного гетероарила;

[0429] R^{9c} выбран из группы, состоящей из amino, алкила, необязательно замещенного циклоалкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло и необязательно замещенного гетероарила; и

[0430] R^{10c} выбран из группы, состоящей из алкила, (гидрокси)алкила и (амино)алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0431] Вариант осуществления 15. Соединение по варианту осуществления 14, характеризующееся формулой **III-A**:



III-A,

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0432] Вариант осуществления 16. Соединение по вариантам осуществления 14 или 15, где

[0433] R^{2a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, галогена и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0434] R^{2b} выбран из группы, состоящей из

[0435] (A) незамещенного 4-10-членного гетероцикло;

[0436] (B) замещенного 4-10-членного гетероцикло, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из (i) - $N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$; (ii) - $NR^{5a}R^{5b}$; (iii) незамещенного 4-10-членного гетероцикло; (iv) замещенного 4-10-членного гетероцикло, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, - $NR^{5c}R^{5d}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_6 алкокси, - $C(R^{6a})(R^{6b})C(=O)NR^{5e}R^{5f}$, - $C(=O)R^{4b}$, (гидрокси) C_1 - C_4 алкила и галогена; (v) незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; (vi) (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (vii) C_1 - C_6 алкила; (viii) - $C(=O)NR^{5g}R^{5h}$; (ix) галогена; (x) - $C(=O)R^{4c}$; (xi) C_1 - C_6 галогеналкила; (xii) гидрокси; (xiii) (амино) C_1 - C_4 алкила; (xiv) (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (xv) - $S(=O)_2R^{9a}$; (xvi) (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; (xvii) C_1 - C_6 алкокси; (xviii) (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила; (xix) (C_6 -10арил) C_1 - C_4 алкила и (xxii) - OR^{10b} ;

[0437] (C) незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила;

[0438] (D) замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из (i) незамещенного 4-10-членного гетероцикло; (ii) замещенного 4-10-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino и C_1 - C_4 алкила;

[0439] (iii) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (iv) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, (3-8-членный гетероцикло)алкила, гидрокси и amino; (v) - $NR^{5i}R^{5j}$; (vi) циано; (vii) - $N(R^{3d})C(=O)R^{4f}$; (viii) гидрокси и (ix) C_1 - C_4 алкила;

[0440] (E) незамещенного 5-10-членного гетероарила;

[0441] (F) замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из (i) галогена; (ii) C_1 - C_4 алкила; (iii) (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (iv) (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (v) C_3 - C_6 циклоалкила; (vi) (амино) C_1 - C_4 алкила; (vii) незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; (viii) замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя,

независимо выбранные из группы, состоящей из $-NR^{5g}R^{5h}$; (xi) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (xii) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксидной, амино и C_1 - C_4 алкила; (xiii) $-NR^{5q}R^{5r}$ и (ix) (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила;

[0442] (G) незамещенного C_6 - C_{10} арила;

[0443] (H) замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из (i) галогена; (ii) C_1 - C_4 алкила; (iii) $-CH_2N(H)S(=O)_2R^8$; (iv) (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; (v) $-OR^{10a}$; (vi) $-N(R^{3b})C(=O)R^{4b}$; (vii) (амино) C_1 - C_4 алкила и (viii) (гидроксидной) C_1 - C_4 алкила;

[0444] (I) (карбоксамидо) C_1 - C_4 алкила;

[0445] (J) $-OR^{10c}$;

[0446] (K) $-NR^{5o}R^{5p}$;

[0447] (L) (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила;

[0448] (M) (амино) C_1 - C_4 алкила;

[0449] (N) (гидроксидной) C_1 - C_4 алкила;

[0450] (O) $-C(=O)NR^{5s}R^{5t}$;

[0451] (P) (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила и

[0452] (Q) $-S(=O)_2R^{9b}$;

[0453] R^{2c} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, галогена и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0454] R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, галогена, циано и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0455] R^{2e} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, галогена и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0456] каждый из R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} и R^{3d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, необязательно замещенного C_3 - C_6 циклоалкила и необязательно замещенного 4-14-членного гетероцикло;

[0457] каждый из R^{4a} , R^{4b} , R^{4c} , R^{4d} , R^{4e} и R^{4f} независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила; C_1 - C_6 галогеналкила; C_3 - C_6 циклоалкила; C_1 - C_6 алкокси; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (C_{6-10} арил) C_1 - C_4 алкила; (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; (амино) C_1 - C_4 алкила; (гидроксидной) C_1 - C_4 алкила; (циано) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_4 алкила; незамещенного C_6 - C_{10} арила; замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_4 алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила и замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_4 алкила;

[0458] R^{5a} и R^{5b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_4 галогеналкила; (гидроксидной) C_1 - C_4 алкила; (амино) C_1 - C_4 алкила; (C_1 -

С₄алкокси)С₁-С₄алкила; (5-9-членный гетероарил)С₁-С₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и С₁-С₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, амино и С₁-С₄алкила;

[0459] R^{5c} и R^{5d} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила; или

[0460] R^{5c} и R^{5d}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0461] R^{5e} и R^{5f} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила; или

[0462] R^{5e} и R^{5f}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0463] R^{5g} и R^{5h} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила; или

[0464] R^{5g} и R^{5h}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0465] R⁵ⁱ и R^{5j} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один

или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы и C₁-C₄алкила; или

[0466] R⁵ⁱ и R^{5j}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0467] R^{5k} и R^{5l} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила; или

[0468] R^{5k} и R^{5l}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0469] R^{5m} и R⁵ⁿ независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила; или

[0470] R^{5m} и R^{5n} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0471] R⁵⁰ и R^{5p} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидрокси, amino и C₁-C₄алкила; или

[0472] R^{5o} и R^{5p}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0473] R^{5q} и R^{5r} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидрокси)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один

или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы и C₁-C₄алкила;

[0474] R^{5s} и R^{5t} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода; C₁-C₄алкила; C₁-C₄галогеналкила; (гидроксигруппа)C₁-C₄алкила; (амино)C₁-C₄алкила; (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, аминогруппы и C₁-C₄алкила;

[0475] каждый из R^{6a}, R^{6b}, R^{6c} и R^{6d} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила;

[0476] R⁸ представляет собой C₁-C₆алкил;

[0477] R^{9a} выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила; незамещенного C₃-C₈циклоалкила и замещенного C₃-C₈циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, аминогруппы и (амино)C₁-C₄алкила;

[0478] R^{9b} выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и аминогруппы;

[0479] R^{10a} выбран из группы, состоящей из алкила, (гидроксигруппа)C₁-C₄алкила и (амино)C₁-C₄алкила;

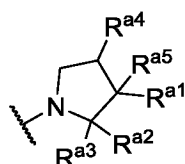
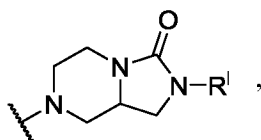
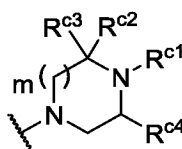
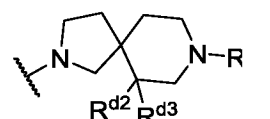
[0480] R^{10b} представляет собой (амино)C₁-C₄алкил; и

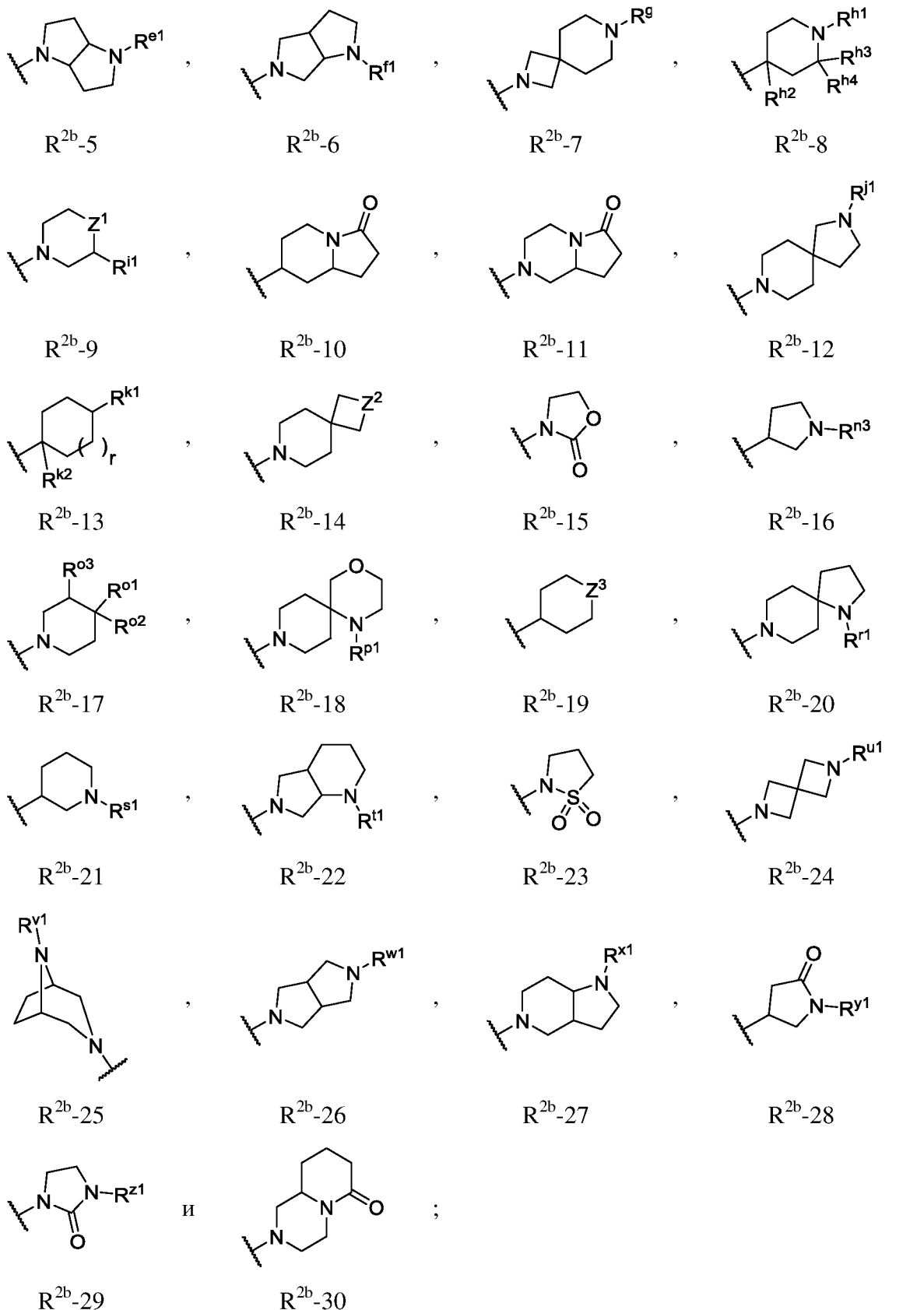
[0481] R^{10c} представляет собой (амино)C₁-C₄алкил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0482] Вариант осуществления 17. Соединение по любому из вариантов осуществления 14-16, где A¹ и A² представляют собой -C(H)=; R^{2e} представляет собой водород; и R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода и галогена, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0483] Вариант осуществления 18. Соединение по любому из вариантов осуществления 14-17, где

[0484] R^{2b} выбран из группы, состоящей из

R^{2b}-1R^{2b}-2R^{2b}-3R^{2b}-4



[0485] R^{a1} выбран из группы, состоящей из $-N(R^{3a})C(=O)R^{4a}$; $-NR^{5a}R^{5b}$; незамещенного 4-10-членного гетероцикло; замещенного 4-10-членного гетероцикло, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксигруппы, $-NR^{5c}R^{5d}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_6 алкокси, $-C(R^{6a})(R^{6b})C(=O)NR^{5e}R^{5f}$, $-C(=O)R^{4b}$,

(гидрокси)C₁-C₄алкила и галогена;

[0486] каждый из R^{a2} и R^{a3} представляет собой водород; или

[0487] R^{a2} и R^{a3}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу C(=O);

[0488] R^{a4} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и гидрокси;

[0489] R^{a5} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила и C₃-C₆циклоалкила;

[0490] R^{b1} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила и C₃-C₆циклоалкила;

[0491] R^{c1} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила и -C(=O)R^{4c};

[0492] каждый из R^{c2} и R^{c3} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила и C₁-C₄галогеналкила; или

[0493] R^{c2} и R^{c3}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу C(=O);

[0494] R^{c4} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила;

[0495] m равняется 1 или 2;

[0496] R^{d1} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила и -C(=O)R^{4c};

[0497] каждый из R^{d2} и R^{d3} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и фтора;

[0498] R^{e1} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила и -C(=O)R^{4c};

[0499] R^{f1} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила и -C(=O)R^{4c};

[0500] R^{g1} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, -C(=O)R^{4c}, C₁-C₄галогеналкила, (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила

[0501] R^{h1} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила и -C(=O)R^{4c};

[0502] R^{h2} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила;

[0503] каждый из R^{h3} и R^{h4} независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила; или

[0504] R^{h3} и R^{h4}, взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу C(=O);

[0505] Rⁱ¹ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила, (гидрокси)C₁-C₄алкила, -N(R^{3a})C(=O)R^{4a} и (амино)C₁-C₄алкила;

[0506] Z¹ выбран из группы, состоящей из -CH₂- и -O-;

[0507] R^{j1} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, C₃-C₆циклоалкила и -C(=O)R^{4c};

[0508] R^{k1} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, незамещенного 4-14-членного гетероцикло и -NR^{5a}R^{5b};

[0509] R^{k2} выбран из группы, состоящей из водорода, гидрокси и C_1 - C_4 алкила;

[0510] r равняется 0, 1 или 2;

[0511] Z^2 выбран из группы, состоящей из -O- и -N(R^{m3})-;

[0512] R^{m3} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0513] R^{n1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0514] R^{o1} выбран из группы, состоящей из гидрокси, (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, (амино) C_1 - C_4 алкила, (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 алкокси, $-NR^{5a}R^{5b}$, незамещенного 4-14-членного гетероцикло, замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 алкокси;

[0515] R^{o2} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила;

[0516] R^{o3} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и C_1 - C_4 алкила;

[0517] R^{p1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0518] Z^3 выбран из группы, состоящей из -O- и -N(R^{q1})-;

[0519] R^{q1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0520] R^{r1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0521] R^{s1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0522] R^{t1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0523] R^{u1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0524] R^{v1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

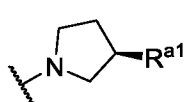
[0525] R^{w1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0526] R^{x1} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила и $-C(=O)R^{4c}$;

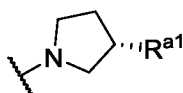
[0527] R^{y1} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила; и

[0528] R^{z1} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_4 алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

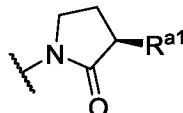
[0529] Вариант осуществления 19. Соединение по варианту осуществления 18, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из:



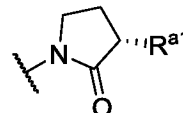
R^{2b} -1A



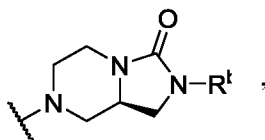
R^{2b} -1B



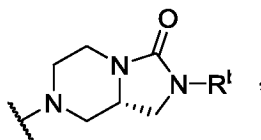
R^{2b} -1C



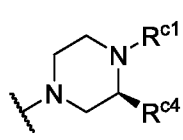
R^{2b} -1D



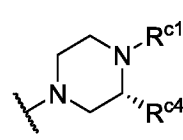
R^{2b} -2A



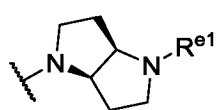
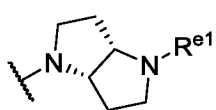
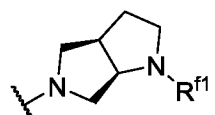
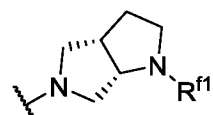
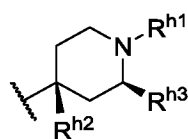
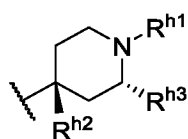
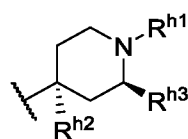
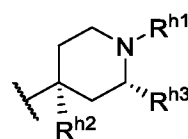
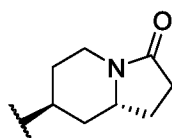
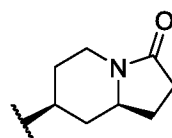
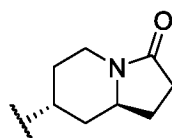
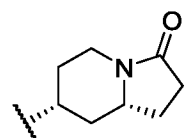
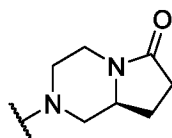
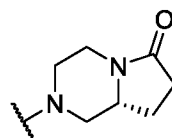
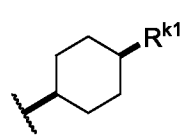
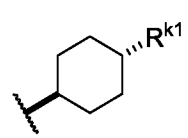
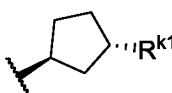
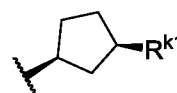
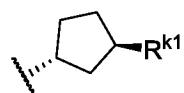
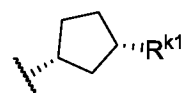
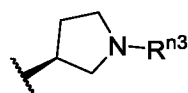
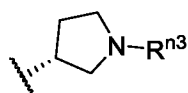
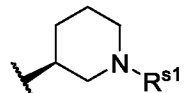
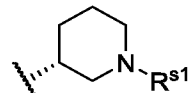
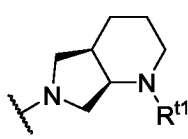
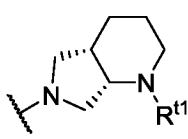
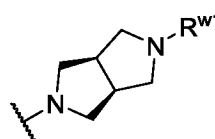
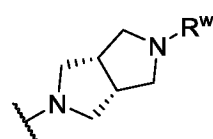
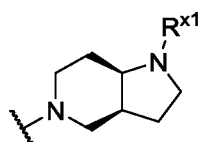
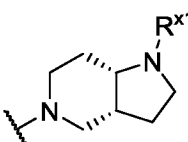
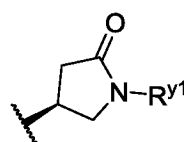
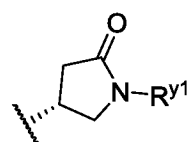
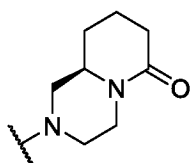
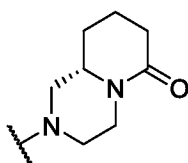
R^{2b} -2B



R^{2b} -3A



R^{2b} -3B

R^{2b}-5AR^{2b}-5BR^{2b}-6AR^{2b}-6BR^{2b}-8AR^{2b}-8BR^{2b}-8CR^{2b}-8DR^{2b}-10AR^{2b}-10BR^{2b}-10CR^{2b}-10DR^{2b}-11AR^{2b}-11BR^{2b}-13AR^{2b}-13BR^{2b}-13CR^{2b}-13DR^{2b}-13ER^{2b}-13FR^{2b}-16AR^{2b}-16BR^{2b}-21AR^{2b}-21BR^{2b}-22AR^{2b}-22BR^{2b}-26AR^{2b}-26BR^{2b}-27AR^{2b}-27BR^{2b}-28AR^{2b}-28BR^{2b}-30AR^{2b}-30B

и

;

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0530] Вариант осуществления 20. Соединение по варианту осуществления 19, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b} -1A, R^{2b} -1B, R^{2b} -1C и R^{2b} -1D, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0531] Вариант осуществления 21. Соединение по варианту осуществления 19, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b} -2A и R^{2b} -2B; и R^{b1} представляет собой C_1 - C_4 алкил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0532] Вариант осуществления 22. Соединение по варианту осуществления 19, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b} -5A и R^{2b} -5B; и R^{e1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0533] Вариант осуществления 23. Соединение по варианту осуществления 19, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b} -6A и R^{2b} -6B; и R^{f1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0534] Вариант осуществления 24. Соединение по варианту осуществления 19, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b} -10A, R^{2b} -10B, R^{2b} -10C и R^{2b} -10d, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0535] Вариант осуществления 25. Соединение по варианту осуществления 19, где R^{2b} выбран из группы, состоящей из R^{2b} -11A и R^{2b} -11B, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0536] Вариант осуществления 26. Соединение по варианту осуществления 18, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -4; R^{d1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$; и каждый из R^{d2} и R^{d3} представляет собой водород или фтор, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0537] Вариант осуществления 27. Соединение по варианту осуществления 18, где

[0538] R^{2b} представляет собой R^{2b} -3;

[0539] R^{c1} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила и $-C(=O)R^{4c}$;

[0540] каждый из R^{c2} и R^{c3} представляет собой водород; или

[0541] R^{c2} и R^{c3} , взятые вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют группу $C(=O)$;

[0542] R^{c4} представляет собой водород; и

[0543] m равняется 1;

[0544] или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

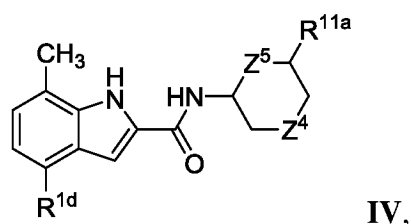
[0545] Вариант осуществления 28. Соединение по варианту осуществления 18, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -8; R^{h1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$; и R^{h2} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_3 алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0546] Вариант осуществления 29. Соединение по варианту осуществления 18, где R^{2b} представляет собой R^{2b} -12; и R^{j1} представляет собой $-C(=O)R^{4c}$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0547] Вариант осуществления 30. Соединение по любому из вариантов осуществления 18, 19, 22, 23 или 26-29, где R^{4c} представляет собой C₁-C₄алкил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0548] Вариант осуществления 31. Соединение по любому из вариантов осуществления 14-30, где R^{2d} выбран из группы, состоящей из водорода, фтора и хлора, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0549] Вариант осуществления 32. Соединение по варианту осуществления 13 формулы **IV**:



где

[0550] Z^4 выбран из группы, состоящей из -O-, -C(R^{28a})(R^{28b})- и -N(R²³)-; или Z^4 отсутствует;

[0551] Z^5 выбран из группы, состоящей из $-CH_2-$ и $-CH_2CH_2-$;

[0552] R^{11a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного гетероарила и -N(R^{12b})C(=O)R^{13c};

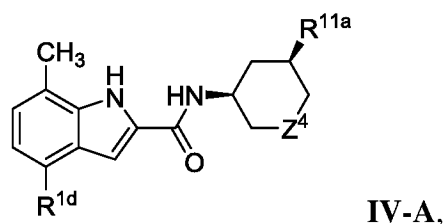
[0553] R^{12b} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила и гетероцикло, (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила и (гидрокси)C₁-C₄алкила; и

[0554] R^{13c} выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, (алкокси)алкила, (гидрокси)алкила, (циано)алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного гетероцикла, амина, (амино)алкила, (C₃-C₆циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси;

[0555] R²³ выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила; и

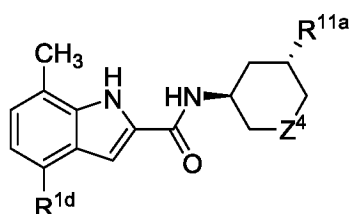
[0556] R^{28a} и R^{28b} независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила и галогена, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0557] Вариант осуществления 33. Соединение по варианту осуществления 32 формулы **IV-A**:



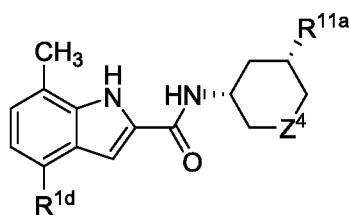
или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0558] Вариант осуществления 34. Соединение по варианту осуществления 32 формулы **IV-B**:

**IV-B,**

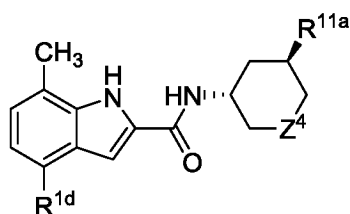
или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0559] Вариант осуществления 35. Соединение по варианту осуществления 32 формулы **IV-C**:

**IV-C,**

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0560] Вариант осуществления 36. Соединение по варианту осуществления 32 формулы **IV-D**:

**IV-D,**

[0561] или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0562] Вариант осуществления 37. Соединение по любому из вариантов осуществления 32-36, где

[0563] R^{11a} выбран из группы, состоящей из

[0564] (A) незамещенного 4-14-членного гетероцикло;

[0565] (B) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из

[0566] (i) -N(R^{12a})C(=O)R^{13a}; (ii) -C(=O)R^{13b}; (iii) C₁-C₄алкила; (iv) (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (v) (гидрокси)C₁-C₄алкила; (vi) C₁-C₄галогеналкила; (vii) amino; (viii) гидроксид; (ix) -N(R^{12a})S(=O)₂R²⁴; (x) -S(=O)₂R²⁴; (xi) незамещенного C₃-C₆циклоалкила; (xii) замещенного C₃-C₆циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидроксид, C₁-C₄алкила, amino и (амино)C₁-C₄алкила; (xiii) незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (xiv) -C(=N-R⁶⁰)R⁶¹ и (xv) -C(=C-NO₂)R⁶⁴;

[0567] (C) незамещенного 5-10-членного гетероарила;

[0568] (D) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C₁-C₄алкила;

[0569] (E) C₁-C₆алкила и

[0570] (F) -N(R^{12b})C(=O)R^{13c};

[0571] каждый из R^{12a} и R^{12b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила, (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила и (гидрокси)C₁-C₄алкила;

[0572] каждый из R^{13a}, R^{13b} и R^{13c} независимо выбран из группы, состоящей из (A) C₁-C₆алкила; (B) C₁-C₆галогеналкила; (C) незамещенного C₃-C₆циклоалкила; (D) C₁-C₆алкокси; (E) (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (F) (гидрокси)C₁-C₄алкила; (G) (циано)алкила; (H) незамещенного C₆-C₁₀арила; (I) замещенного C₆-C₁₀арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C₁-C₄алкила; (J) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (K) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C₁-C₄алкила; (L) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (M) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C₁-C₄алкила; (N) amino; (O) (амино)алкила; (P) (C₃-C₆циклоалкил)окси и (Q) (4-8-членный гетероцикло)окси; и

[0573] R²⁴ выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и (гидрокси)C₁-C₄алкила;

[0574] R⁶⁰ выбран из группы, состоящей из циано, нитро, гидрокси, C₁-C₆алкокси, -C(=O)R⁶² и -S(=O)₂R⁶²;

[0575] R⁶¹ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и -NR^{63a}R^{63b};

[0576] R⁶² выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и -NR^{63a}R^{63b};

[0577] R^{63a} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

[0578] R^{63b} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила; или

[0579] R^{63a} и R^{63b}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный необязательно замещенный гетероцикло;

[0580] R⁶⁴ выбран из группы, состоящей из C₁-C₆алкила, C₃-C₆циклоалкила и -NR^{63c}R^{63d};

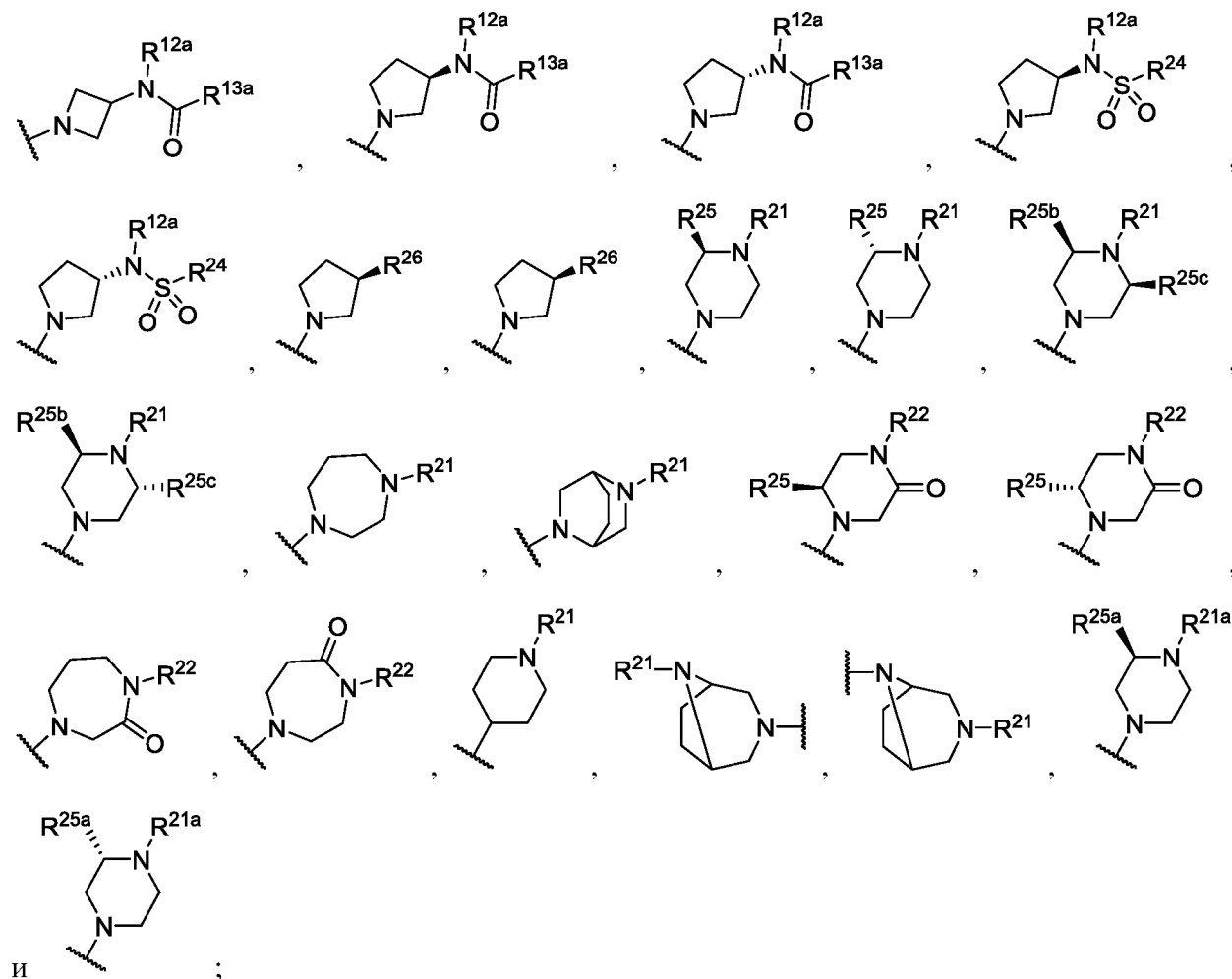
[0581] R^{63c} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила;

[0582] R^{63d} выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₆алкила и C₃-C₆циклоалкила; или

[0583] R^{63c} и R^{63d}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членный необязательно замещенный гетероцикло, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0584] Вариант осуществления 38. Соединение по варианту осуществления 37, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикло, выбранный из группы,

состоящей из



[0585] R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_3 алкила, $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

[0586] R^{13a} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (amino) C_1 - C_4 алкила; $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила;

[0587] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino; C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (amino)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (amino) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; $(C_3$ - C_6 циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси;

[0588] R^{21} выбран из группы, состоящей из водорода, $-C(=O)R^{13b}$, C_1 - C_4 алкила, C_1 -

C₄галогеналкила, незамещенного 4-14-членного гетероцикло и -S(=O)₂R²⁴;

[0589] R²² представляет собой C₁-C₄алкил; незамещенный C₃-C₆циклоалкил; замещенный C₃-C₆циклоалкил, содержащий один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидроксигруппы, C₁-C₄алкила, амино и (амино)C₁-C₄алкила; незамещенный 4-14-членный гетероцикло и замещенный 4-14-членный гетероцикло, содержащий один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из амино, гидроксигруппы и C₁-C₄алкила;

[0590] R²⁴ выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и (гидроксигруппы)C₁-C₄алкила;

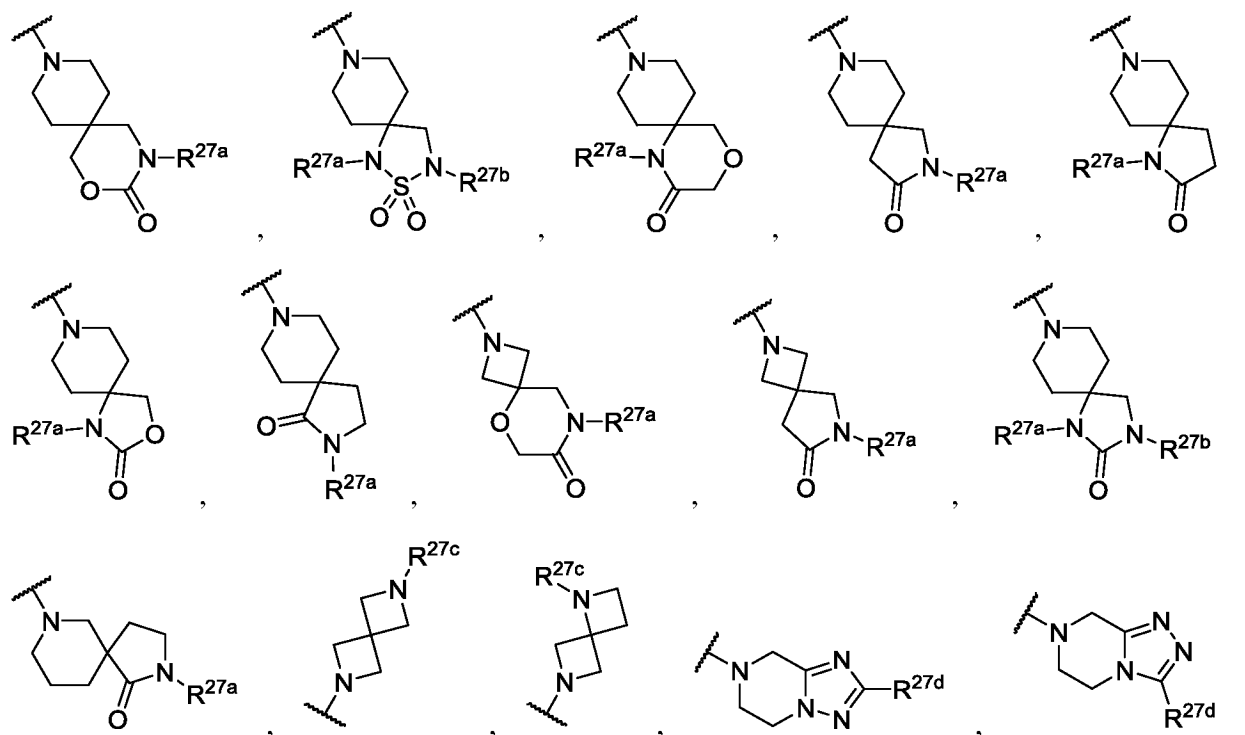
[0591] R²⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-C₄алкила и C₁-C₄галогеналкила;

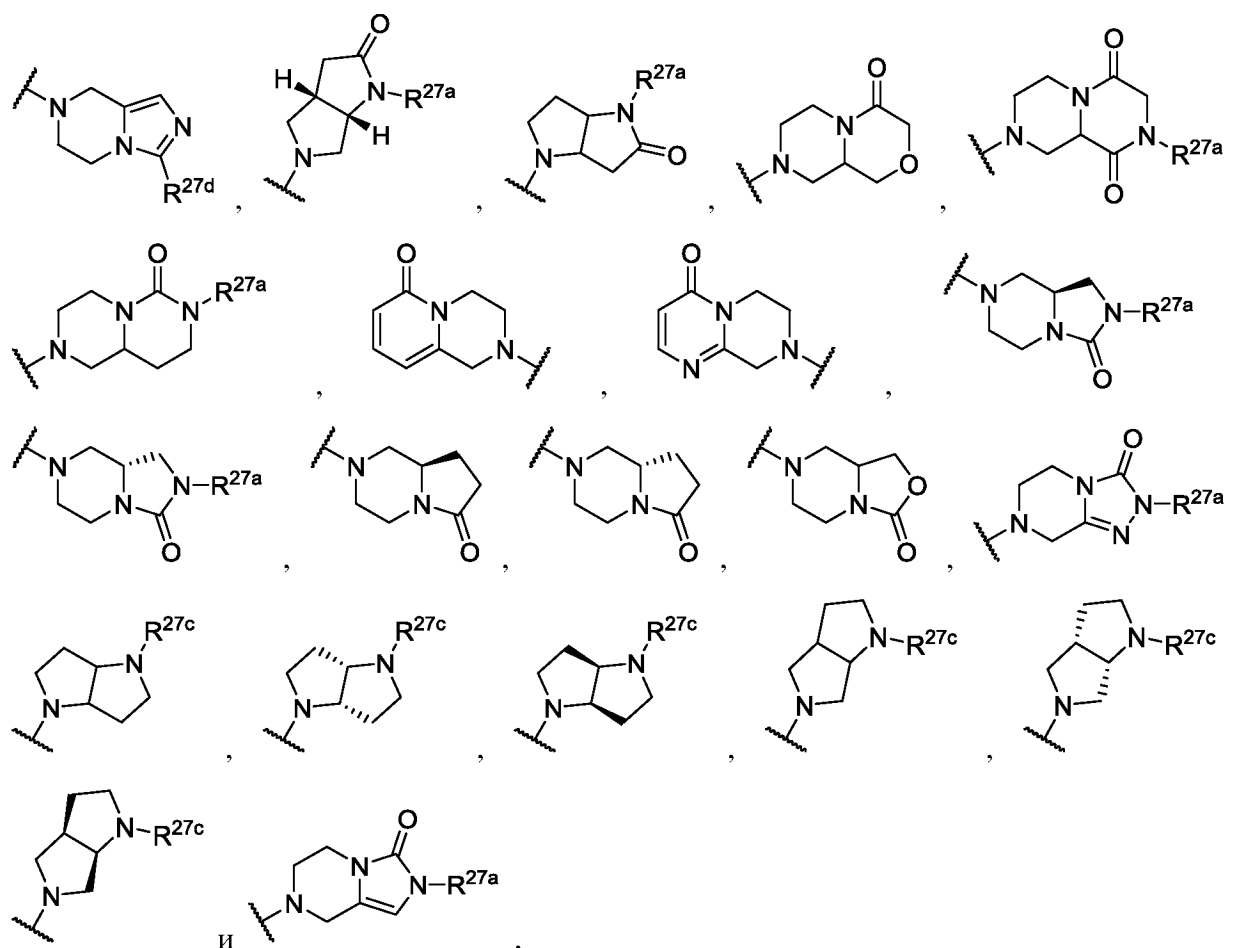
[0592] R^{25b} и R^{25c} независимо выбраны из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и C₁-C₄галогеналкила;

[0593] R²⁶ выбран из группы, состоящей из незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из амино, гидроксигруппы и C₁-C₄алкила; и

[0594] R^{21a} и R^{25a}, взятые вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный гетероцикло, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0595] Вариант осуществления 39. Соединение по варианту осуществления 37, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикло, выбранный из группы, состоящей из





[0596] каждый из R^{27a} и R^{27b} независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_1 - C_4 алкила, C_1 - C_4 галогеналкила, $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила;

[0597] R^{27c} выбран из группы, состоящей из водорода; $-C(=O)R^{13b}$; C_1 - C_4 алкила; C_1 - C_4 галогеналкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; и $-S(=O)_2R^{24}$;

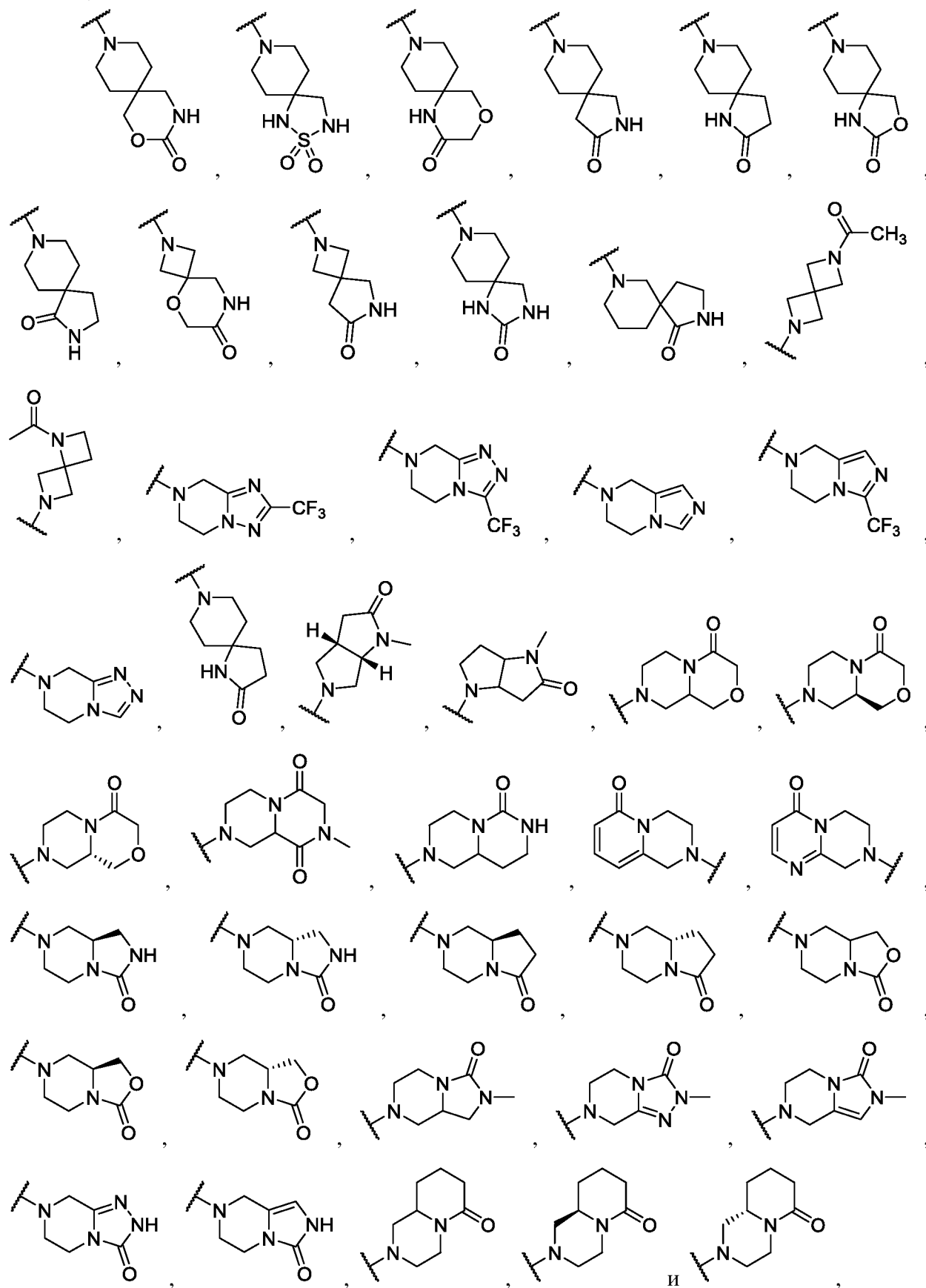
[0598] R^{27d} выбран из группы, состоящей из водорода; C_1 - C_4 алкила и C_1 - C_4 галогеналкила;

[0599] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; $(C_1$ - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (амино)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; $(C_3$ - C_6 циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси; и

[0600] R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0601] Вариант осуществления 40. Соединение по варианту осуществления 39, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикло, выбранный из группы,

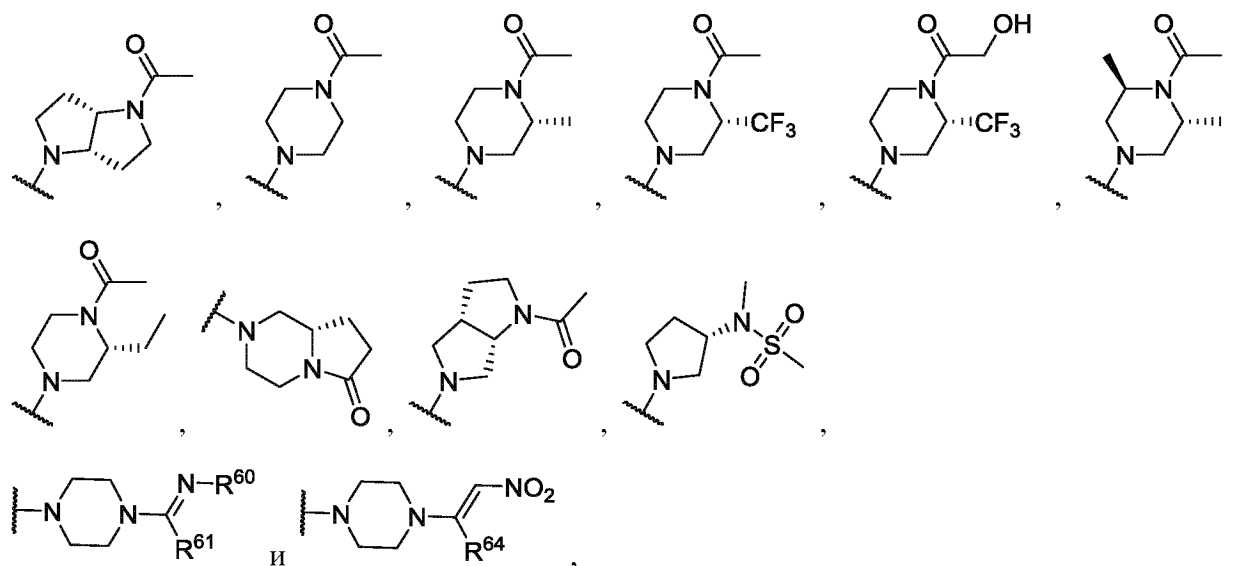
состоящей из



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0602] Вариант осуществления 41. Соединение по варианту осуществления 37, где

R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикло, выбранный из группы, состоящей из

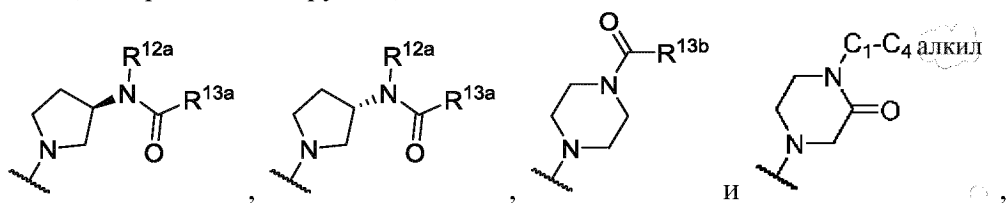


или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0603] Вариант осуществления 42. Соединение по любому из вариантов осуществления 32-41, где Z^4 представляет собой $-CH_2-$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0604] Вариант осуществления 43. Соединение по любому из вариантов осуществления 32-38 или п. 42, где R^{11a} выбран из группы, состоящей из незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из $-N(R^{12a})C(=O)R^{13a}$, $-C(=O)R^{13b}$ и C_1 - C_4 алкила; незамещенного 5-10-членного гетероарила и замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена и C_1 - C_4 алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0605] Вариант осуществления 44. Соединение по любому из вариантов осуществления 32-38, 42 или 43, где R^{11a} представляет собой замещенный 4-14-членный гетероцикло, выбранный из группы, состоящей из



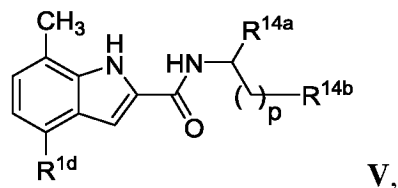
или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0606] Вариант осуществления 45. Соединение по варианту осуществления 44, где R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода и C_1 - C_3 алкила; R^{13a} представляет собой C_1 - C_4 алкил; и R^{13b} представляет собой C_1 - C_4 алкил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0607] Вариант осуществления 46. Соединение по варианту осуществления 45, где

R^{12a} выбран из группы, состоящей из водорода и метила; R^{13a} представляет собой метил; и R^{13b} представляет собой метил, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0608] Вариант осуществления 47. Соединение по варианту осуществления 13 формулы **V**:



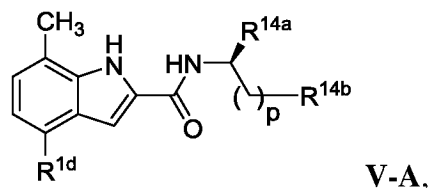
где

[0609] R^{14a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила и необязательно замещенного гетероарила;

[0610] R^{14b} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного циклоалкила и карбоксамида; и

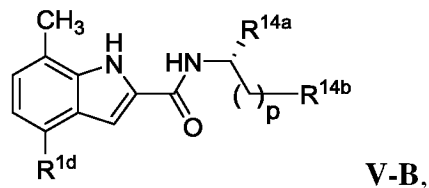
[0611] p равняется 0, 1, 2 или 3; или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0612] Вариант осуществления 48. Соединение по варианту осуществления 47 формулы **V-A**:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0613] Вариант осуществления 49. Соединение по варианту осуществления 47 формулы **V-B**:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0614] Вариант осуществления 50. Соединение по любому из вариантов осуществления 47-49, где

[0615] R^{14a} выбран из группы, состоящей из

[0616] (A) незамещенного 5-10-членного гетероарила;

[0617] (B) замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из (i) галогена; (ii) C_1 - C_4 алкила; (iii) C_1 - C_4 алкокси; (iv) (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; (v) (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; (vi) $-C(=O)NR^{15a}R^{15b}$; (vii) незамещенного 5-10-членного

гетероарила; (viii) замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила, 5-9-членного гетероарила и $-NR^{15e}R^{15f}$; (ix) $-OR^{16}$; (x) незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; (xi) замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$; (xii) циано; (xiii) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (xiv) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила, (5-9-членный гетероарил) C_1 - C_4 алкила; (xv) (карбоксо) C_1 - C_4 алкила; (xvi) (карбоксамидо) C_1 - C_4 алкила и (xvii) карбоксо; и

[0618] (C) C_1 - C_6 алкила;

[0619] R^{14b} выбран из группы, состоящей из

[0620] (A) незамещенного 5-10-членного гетероарила;

[0621] (B) замещенного 5- или 10-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила;

[0622] (C) незамещенного C_6 - C_{10} арила;

[0623] (D) замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила и (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила;

[0624] (E) незамещенного 4-14-членного гетероцикло;

[0625] (F) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксо, amino и C_1 - C_4 алкила;

[0626] (G) $-C(=O)NR^{15c}R^{15d}$;

[0627] (H) незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила и

[0628] (I) C_1 - C_6 алкила;

[0629] p равняется 0, 1, 2 или 3;

[0630] R^{15a} и R^{15b} независимо выбраны из группы, состоящей из (A) водорода; (B) C_1 - C_6 алкила; (C) C_1 - C_6 галогеналкила; (D) (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (E) (гидроксо) C_1 - C_4 алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C_6 - C_{10} арила; (H) замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксо и C_1 - C_4 алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксо и C_1 - C_4 алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидроксо и C_1 - C_4 алкила; (M) незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила и (N) замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из

C_1 - C_6 алкила и $-NR^{15g}R^{15h}$, или

[0631] R^{15a} и R^{15b} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0632] R^{15c} и R^{15d} независимо выбраны из группы, состоящей из (A) водорода; (B) C_1 - C_6 алкила; (C) C_1 - C_6 галогеналкила; (D) (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (E) (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C_6 - C_{10} арила; (H) замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (M) незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила и (N) замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-NR^{15g}R^{15h}$, или

[0633] R^{15c} и R^{15d} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0634] R^{15e} и R^{15f} независимо выбраны из группы, состоящей из (A) водорода; (B) C_1 - C_6 алкила; (C) C_1 - C_6 галогеналкила; (D) (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (E) (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C_6 - C_{10} арила; (G') замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (M) незамещенного C_3 - C_8 циклоалкила и (N) замещенного C_3 - C_8 циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_6 алкила и $-NR^{15g}R^{15h}$, или

[0635] R^{15e} и R^{15f} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0636] R^{15g} и R^{15h} независимо выбраны из группы, состоящей из (A) водорода; (B) C_1 - C_6 алкила; (C) C_1 - C_6 галогеналкила; (D) C_1 - C_6 алкокси; (E) (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (F) (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (G) (циано)алкила; (H) незамещенного C_6 - C_{10} арила; (I) замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (J) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (K) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные

из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (L) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (M) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (N) незамещенного C₃-C₈циклоалкила и (O) замещенного C₃-C₈циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C₁-C₆алкила и -NR^{15g}R^{15h}, или

[0637] R^{15g} и R^{15g}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-14-членный гетероцикло;

[0638] R¹⁶ представляет собой (амино)(гидроксид)C₁-C₄алкил;

[0639] R^{17a} выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-C₄алкила;

[0640] R^{18a} выбран из группы, состоящей из (A) C₁-C₆алкила; (B) C₁-C₆галогеналкила; (C) C₁-C₆алкокси; (D) (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила; (E) (гидроксид)C₁-C₄алкила; (F) (циано)алкила; (G) незамещенного C₆-C₁₀арила; (H) замещенного C₆-C₁₀арила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (I) незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; (J) замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (K) незамещенного 4-14-членного гетероцикло; (L) замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄алкила; (M) незамещенного C₃-C₈циклоалкила и (N) замещенного C₃-C₈циклоалкила, содержащего один, два, три или четыре заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидроксид и C₁-C₄алкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0641] Вариант осуществления 51. Соединение по любому из вариантов осуществления 47-50, где R^{14a} выбран из группы, состоящей из незамещенного 5-10-членного гетероарила и замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C₁-C₄алкила; C₁-C₄алкокси; (3-8-членный гетероцикло)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; -C(=O)NR^{15a}R^{15b}; незамещенного 5-10-членного гетероарила; замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C₁-C₄алкила, (3-8-членный гетероцикло)C₁-C₄алкила, 5-9-членного гетероарила и -NR^{15e}R^{15f}; незамещенного C₃-C₆циклоалкила и замещенного C₃-C₆циклоалкила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C₁-C₄алкила и -N(R^{17a})C(=O)R^{18a}, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0642] Вариант осуществления 52. Соединение по любому из вариантов осуществления 47-51, где R^{14a} представляет собой замещенный пиридил, содержащий один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C₁-C₄алкила; C₁-C₄алкокси; (3-8-членный гетероцикло)C₁-C₄алкила; (5-9-членный гетероарил)C₁-C₄алкила; -C(=O)NR^{15a}R^{15b}; незамещенного 5-10-членного гетероарила;

замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_4 алкила, (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила, 5-9-членного гетероарила и $-NR^{15e}R^{15f}$, незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила и замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и $-N(R^{17a})C(=O)R^{18a}$, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

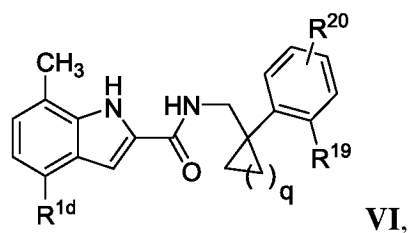
[0643] Вариант осуществления 53. Соединение по любому из вариантов осуществления 47-52, где R^{14b} выбран из группы, состоящей из незамещенного 5-10-членного гетероарила; замещенного 5-10-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила; незамещенного C_6 - C_{10} арила; замещенного C_6 - C_{10} арила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из гидроксид, амино и C_1 - C_4 алкила; и незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0644] Вариант осуществления 54. Соединение по любому из вариантов осуществления 47-53, где R^{14b} выбран из группы, состоящей из незамещенного 5- или 6-членного гетероарила; замещенного 5- или 6-членного гетероарила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (C_3 - C_6 циклоалкил) C_1 - C_4 алкила; незамещенного фенила; замещенного фенила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (3-8-членный гетероцикло) C_1 - C_4 алкила; и незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0645] Вариант осуществления 55. Соединение по любому из вариантов осуществления 47-54, где p равняется 0, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0646] Вариант осуществления 56. Соединение по любому из вариантов осуществления 47-54, где p равняется 1, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0647] Вариант осуществления 57. Соединение по варианту осуществления 13 формулы VI:



где

[0648] R^{19} выбран из группы, состоящей из

[0649] незамещенного 4-14-членного гетероцикло и

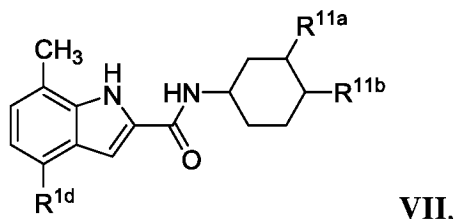
[0650] замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из амино, гидроксид и C₁-C₄алкила;

[0651] R²⁰ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена и C₁-C₄алкила; и

[0652] q равняется 1, 2 или 3,

[0653] или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0654] Вариант осуществления 58. Соединение по варианту осуществления 13 формулы VII:



где

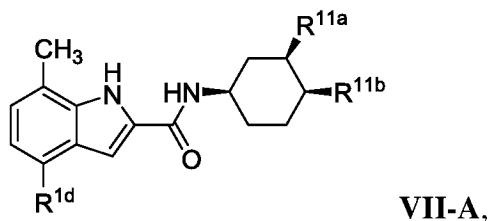
[0655] R^{11a} выбран из группы, состоящей из необязательно замещенного алкила, необязательно замещенного гетероцикло, необязательно замещенного гетероарила и -N(R^{12b})C(=O)R^{13c};

[0656] R^{12b} выбран из группы, состоящей из водорода, алкила, циклоалкила и гетероцикло, (C₁-C₄алкокси)C₁-C₄алкила и (гидроксид)C₁-C₄алкила;

[0657] R^{13c} выбран из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, алкокси, (алкокси)алкила, (гидроксид)алкила, (циано)алкила, необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила, необязательно замещенного циклоалкила и необязательно замещенного гетероцикло, амино, (амино)алкила, (C₃-C₆циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси; и

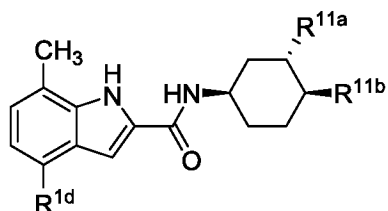
[0658] R^{11b} выбран из группы, состоящей из C₁-C₄алкила, галогена и C₁-C₄галогеналкила, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0659] Вариант осуществления 59. Соединение по варианту осуществления 58 формулы VII-A:



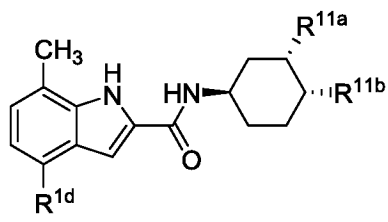
или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0660] Вариант осуществления 60. Соединение по варианту осуществления 58 формулы VII-B:



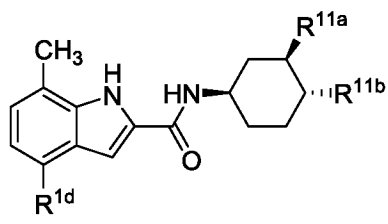
или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0661] Вариант осуществления 61. Соединение по варианту осуществления 58 формулы **VII-C**:



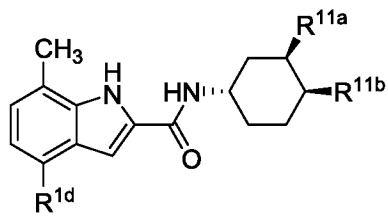
или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0662] Вариант осуществления 62. Соединение по варианту осуществления 58 формулы **VII-D**:



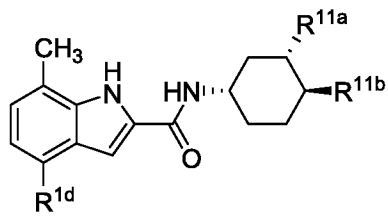
или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0663] Вариант осуществления 63. Соединение по варианту осуществления 58 формулы **VII-E**:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

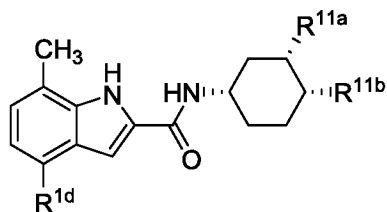
[0664] Вариант осуществления 64. Соединение по варианту осуществления 58 формулы **VII-F**:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0665] Вариант осуществления 65. Соединение по варианту осуществления 58

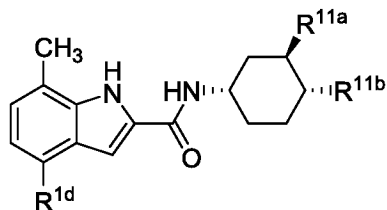
формулы VII-G:



VII-G,

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

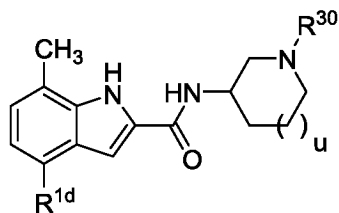
[0666] Вариант осуществления 66. Соединение по варианту осуществления 58 формулы VII-H:



VII-H,

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0667] Вариант осуществления 67. Соединение по варианту осуществления 13 формулы VIII:



VIII,

где

[0668] R^{30} выбран из группы, состоящей из водорода; C_1 - C_6 алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло и замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; - $C(=O)R^{13b}$ и $-S(=O)_2R^{24}$;

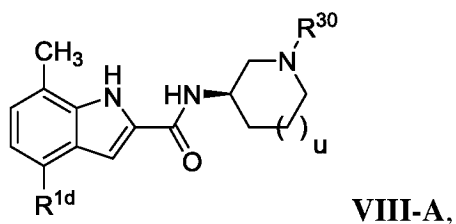
[0669] R^{13b} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила; amino; C_1 - C_4 галогеналкила; C_1 - C_4 алкокси; (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; (C_1 - C_4 алкокси) C_1 - C_4 алкила; (амино)алкила; незамещенного C_3 - C_6 циклоалкила; замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_4 алкила, amino и (амино) C_1 - C_4 алкила; незамещенного 4-14-членного гетероцикло; замещенного 4-14-членного гетероцикло, содержащего один или два заместителя, независимо выбранные из группы, состоящей из amino, гидрокси и C_1 - C_4 алкила; (C_3 - C_6 циклоалкил)окси и (4-8-членный гетероцикло)окси;

[0670] R^{24} выбран из группы, состоящей из C_1 - C_4 алкила и (гидрокси) C_1 - C_4 алкила; и

[0671] u равняется 0, 1, 2 или 3, или его фармацевтически приемлемые соль или

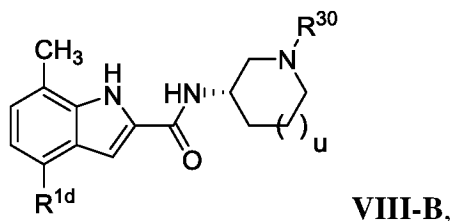
сольват.

[0672] Вариант осуществления 68. Соединение по варианту осуществления 67 формулы **VIII-A**:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0673] Вариант осуществления 69. Соединение по варианту осуществления 67 формулы **VIII-B**:



или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

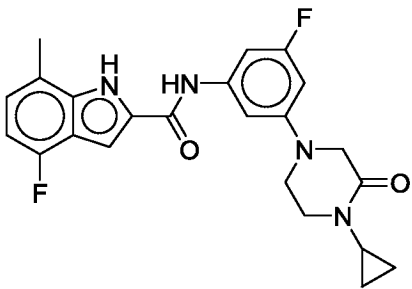
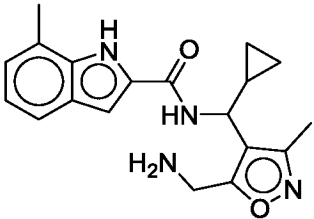
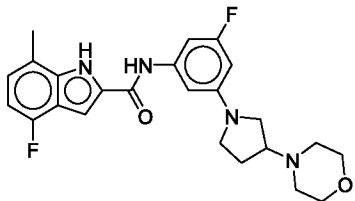
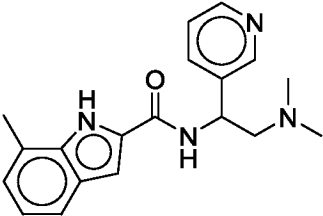
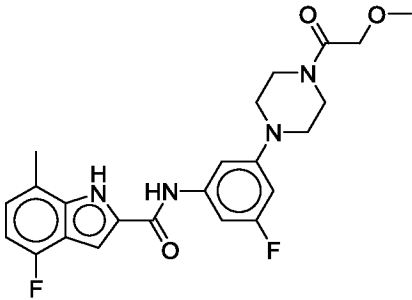
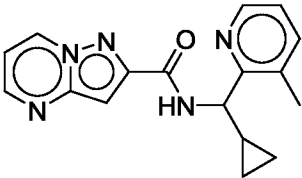
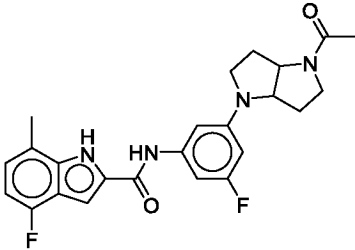
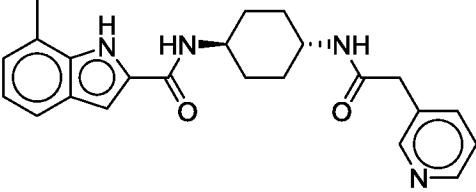
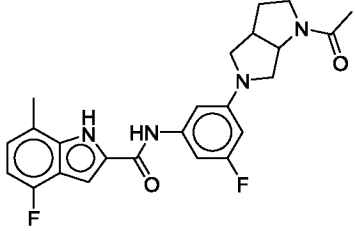
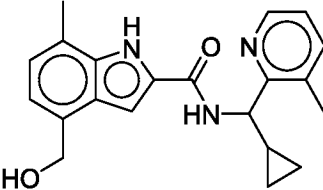
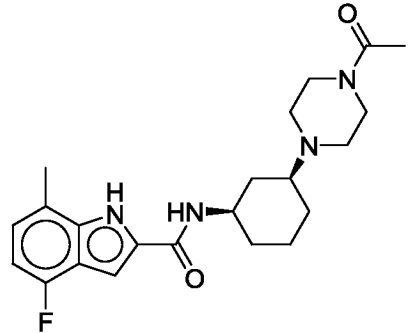
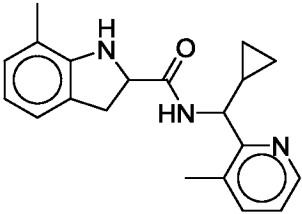
[0674] Вариант осуществления 70. Соединение по любому из вариантов осуществления 1-11 или 13-69, где R^{1d} представляет собой фтор, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0675] Вариант осуществления 71. Соединение по варианту осуществления 1, выбранное из любого одного или нескольких соединений из таблицы 1,

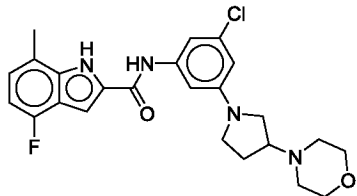
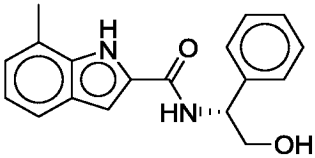
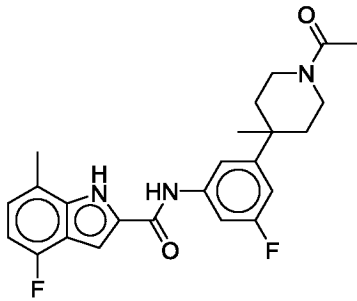
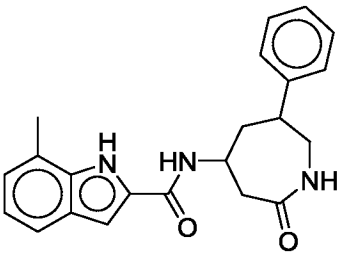
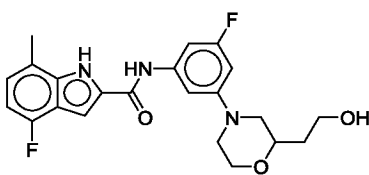
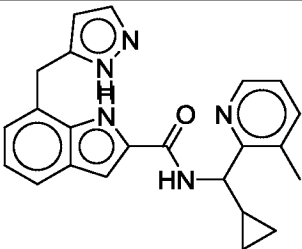
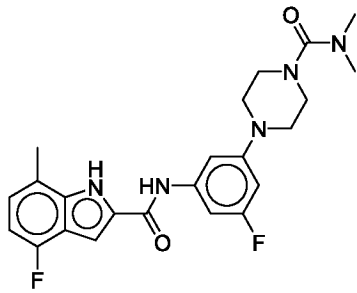
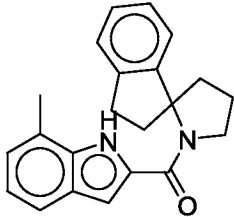
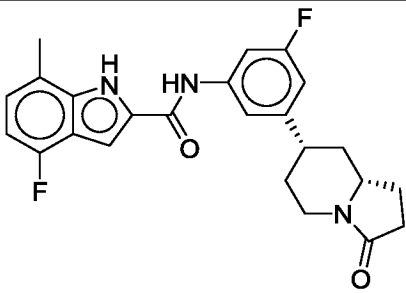
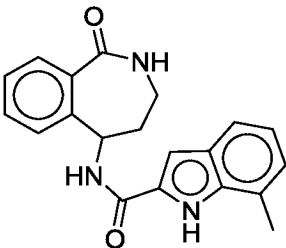
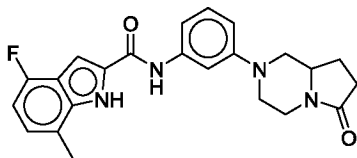
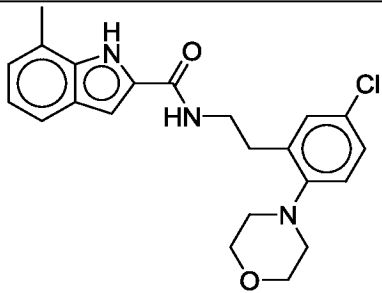
Таблица 1

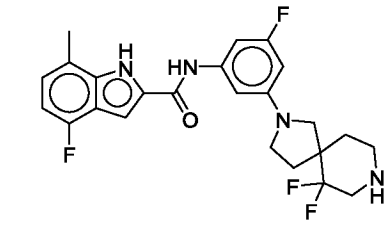
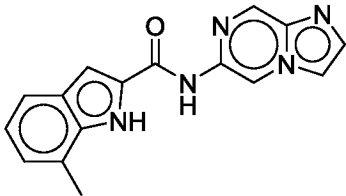
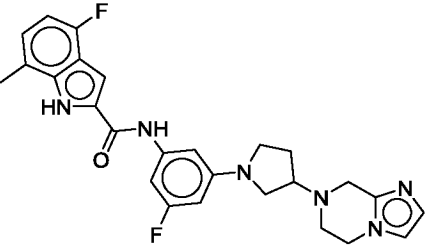
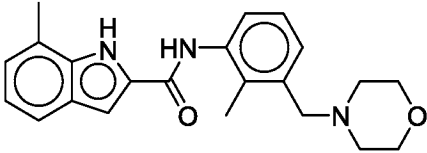
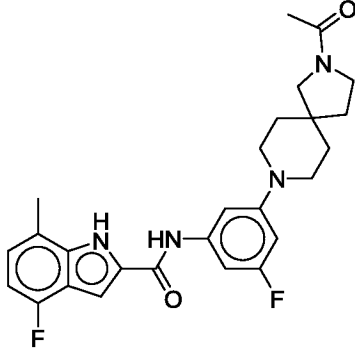
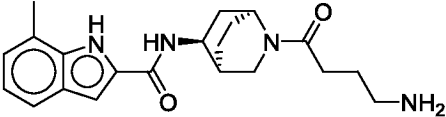
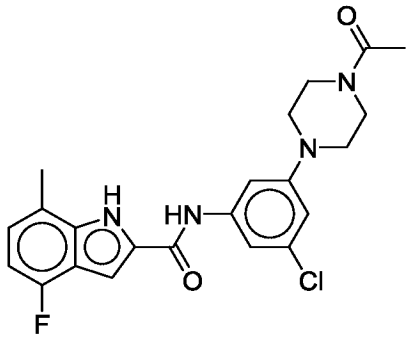
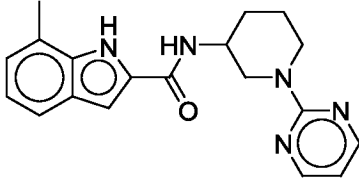
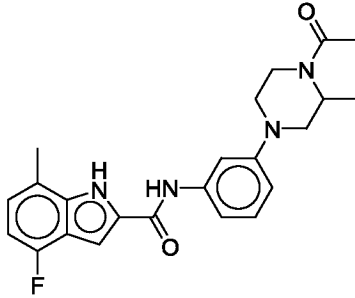
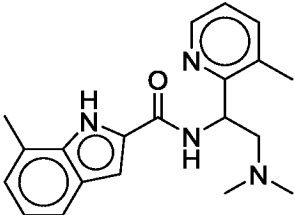
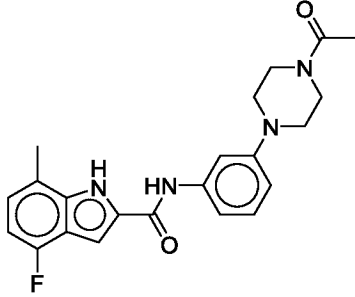
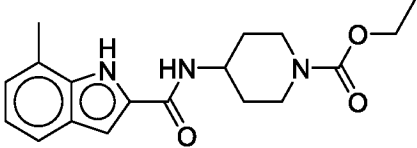
Соед. №	Химическая структура	Соед. №	Химическая структура
1		593	
2		594	

3		595	
4		596	
5		597	
6		598	
7		599	
8		600	
9		601	

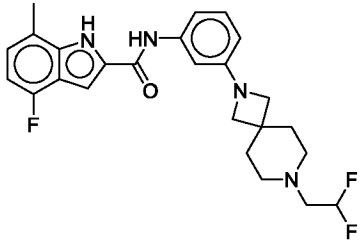
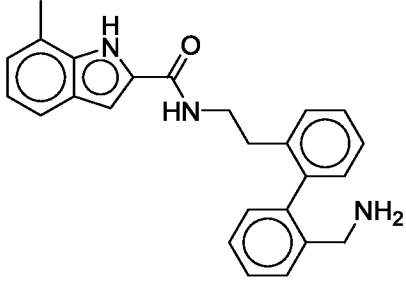
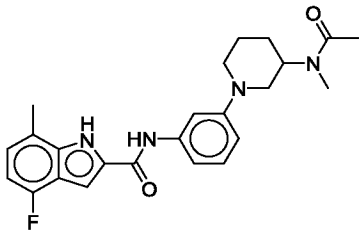
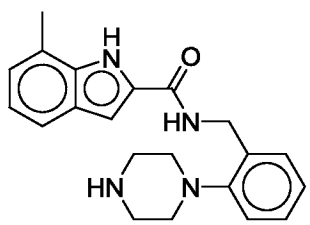
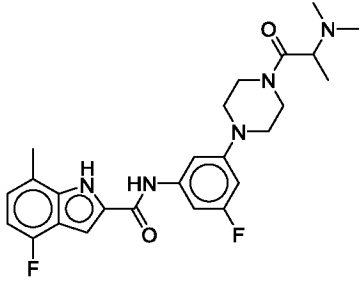
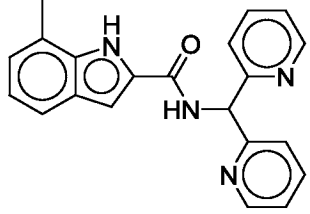
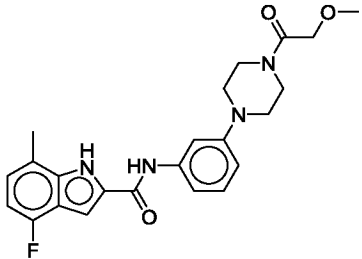
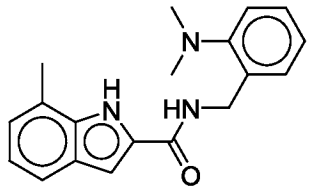
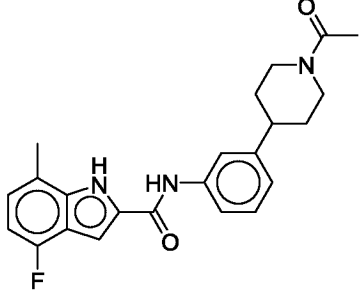
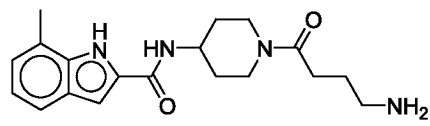
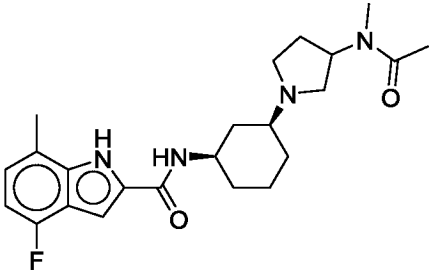
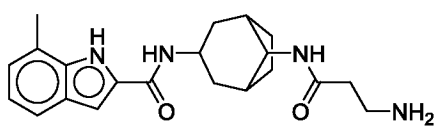
10		602	
11		603	
12		604	
13		605	
14		606	
15		607	

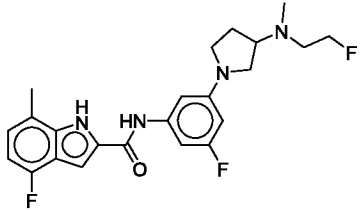
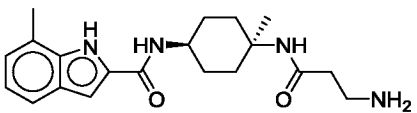
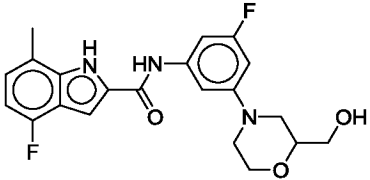
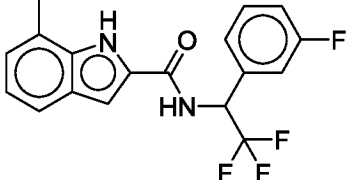
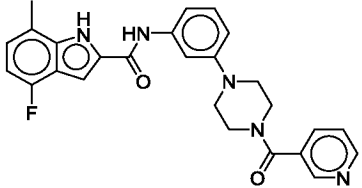
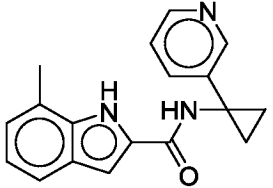
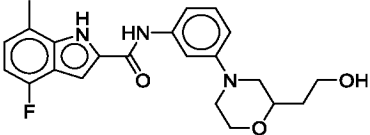
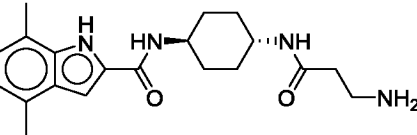
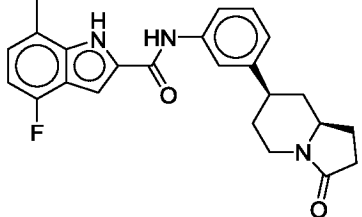
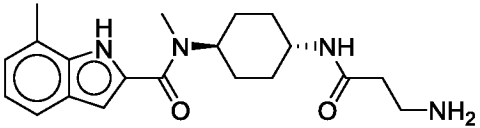
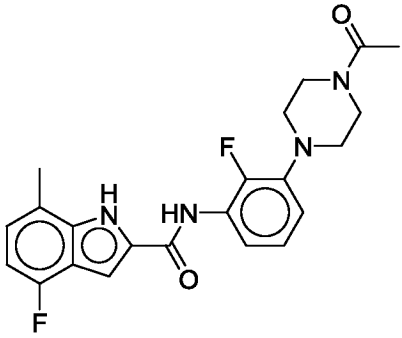
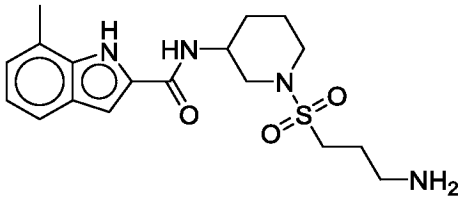
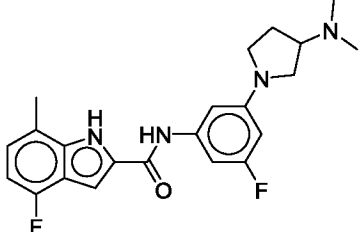
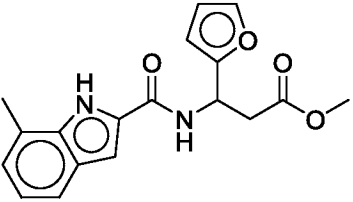
16		608	
17		609	
18		612	
19		613	
20		614	
21		615	

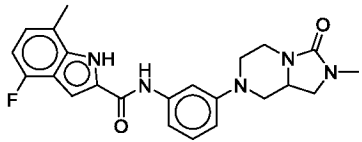
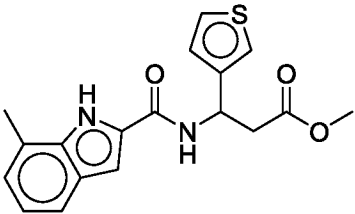
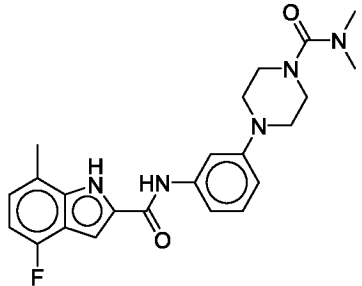
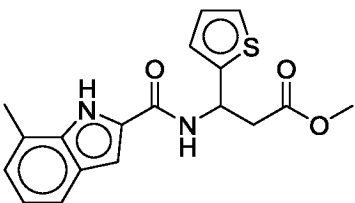
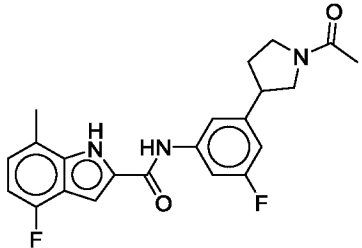
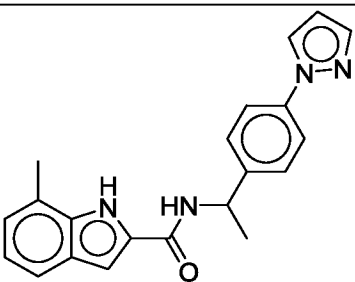
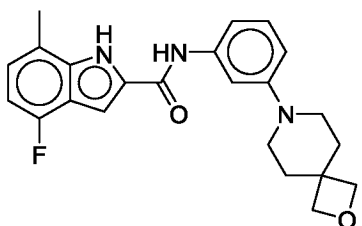
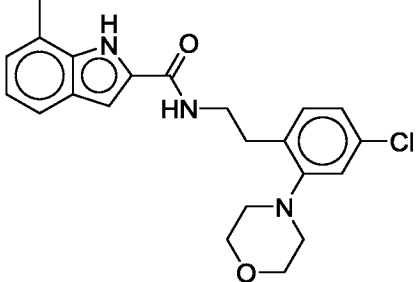
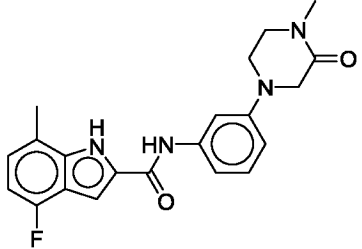
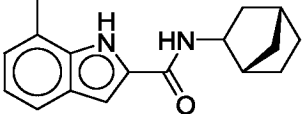
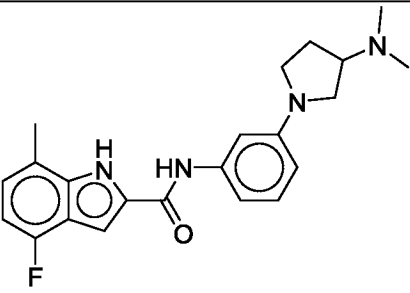
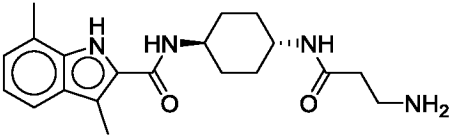
22		616	
23		617	
24		618	
25		619	
26		620	
27		622	

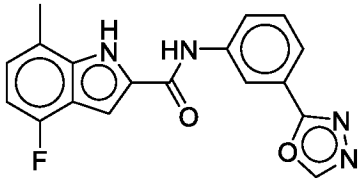
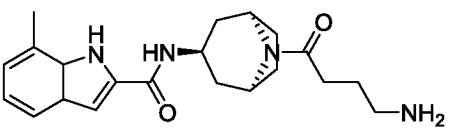
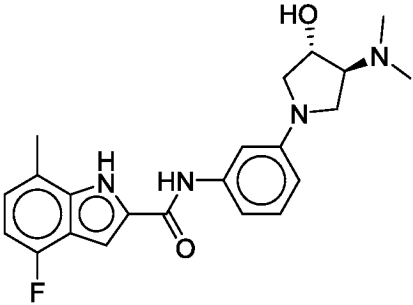
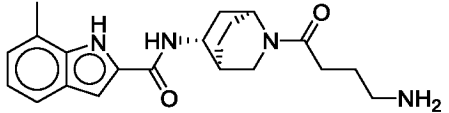
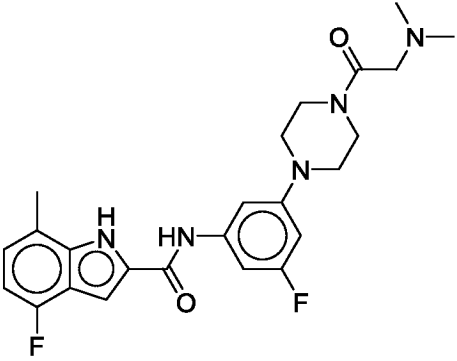
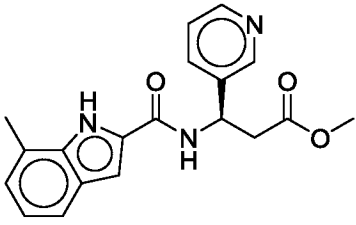
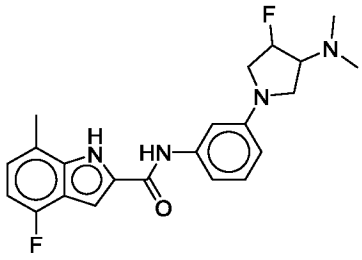
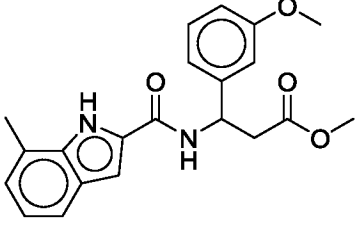
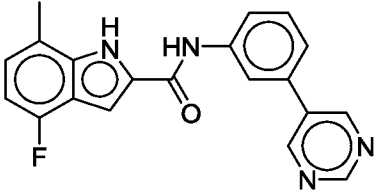
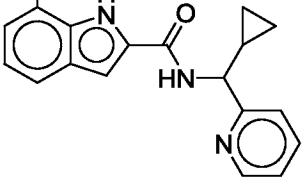
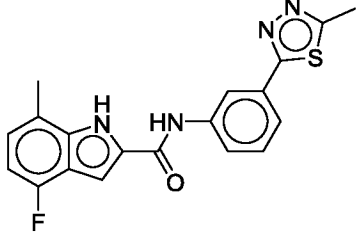
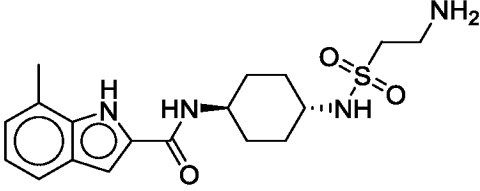
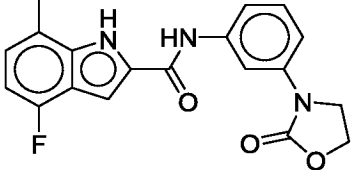
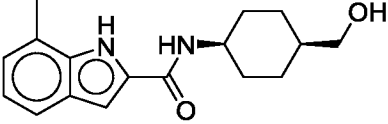
28		623	
29		624	
30		625	
31		626	
32		627	
34		628	

35		629	
36		630	
37		631	
38		632	
39		633	
40		634	

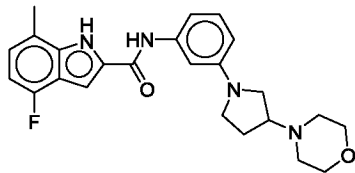
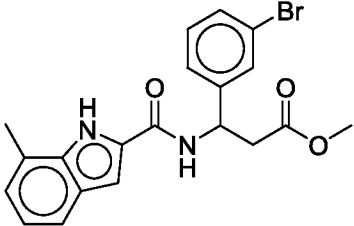
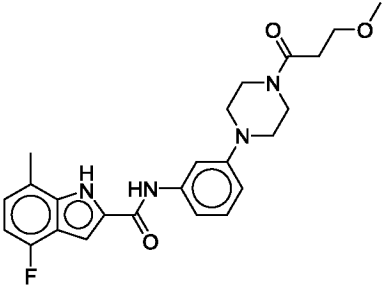
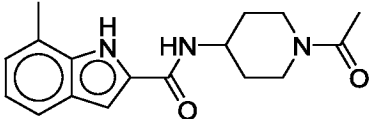
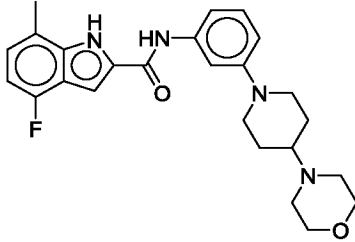
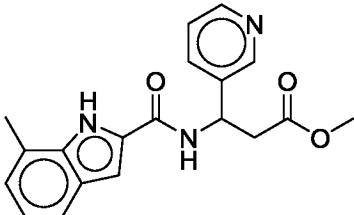
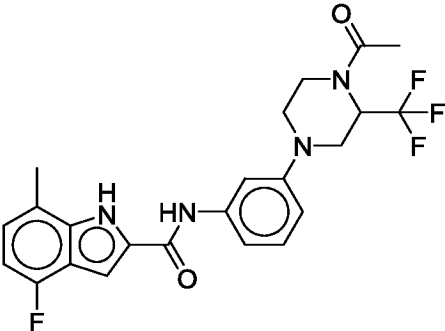
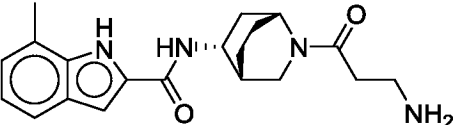
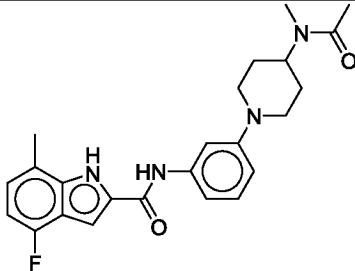
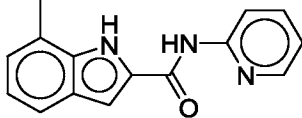
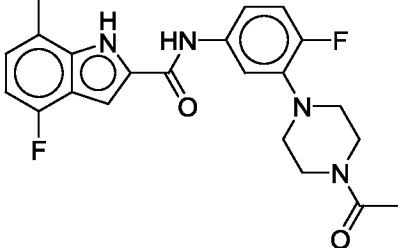
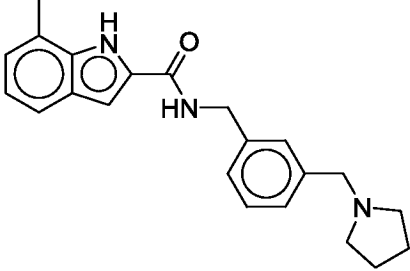
41		635	
42		636	
43		637	
44		638	
45		639	
46		640	

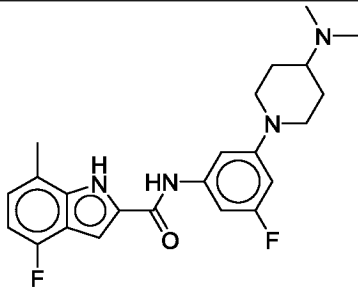
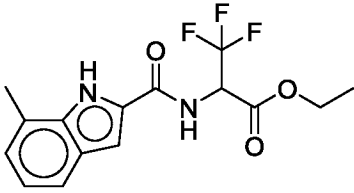
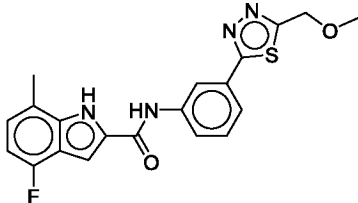
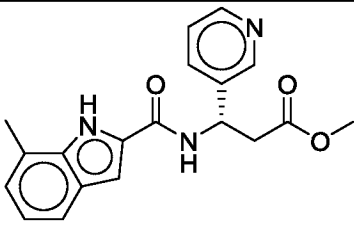
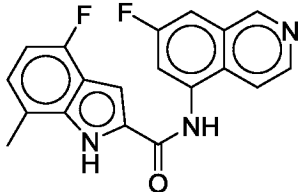
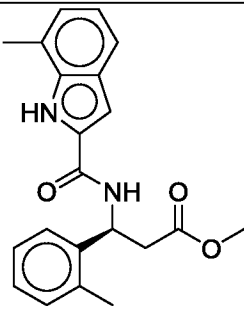
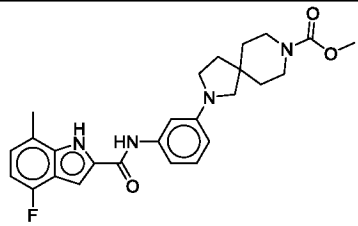
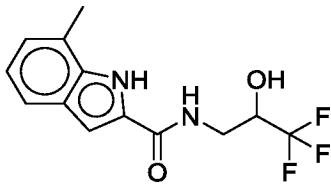
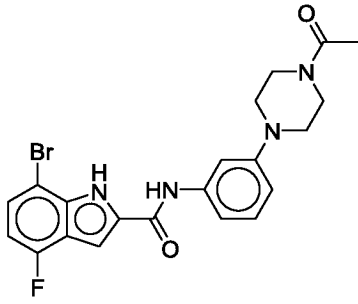
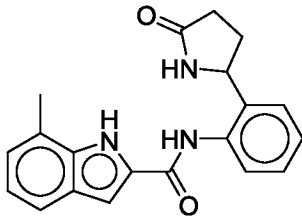
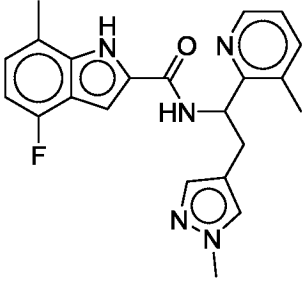
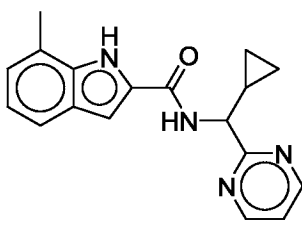
47		641	
48		642	
49		643	
50		644	
51		645	
52		646	
53		648	

54		649	
55		650	
56		652	
57		653	
58		654	
59		655	

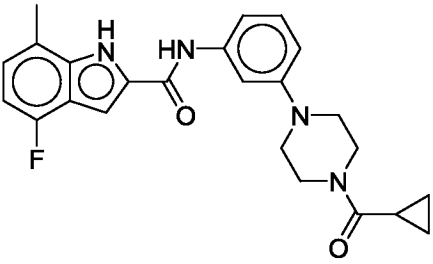
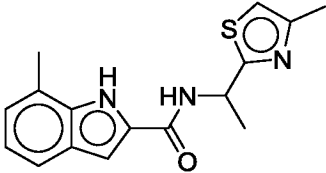
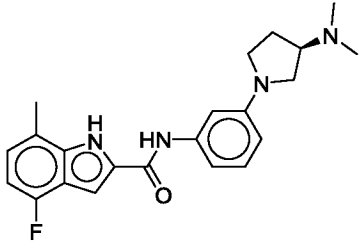
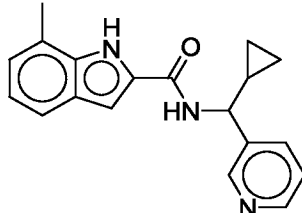
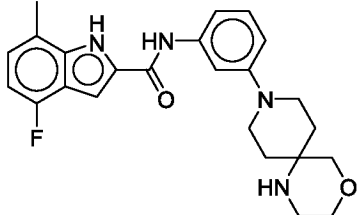
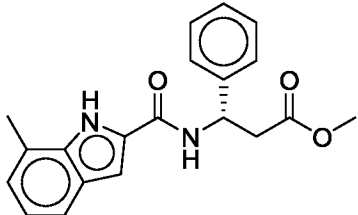
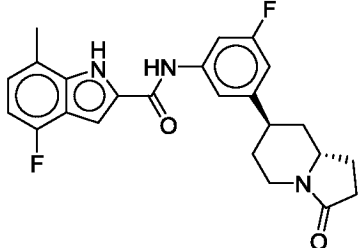
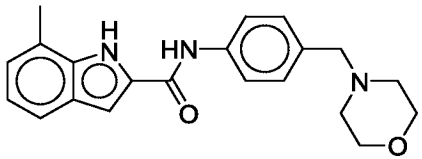
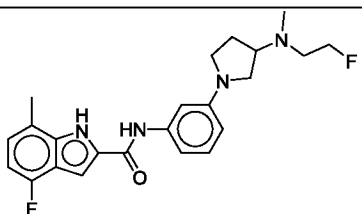
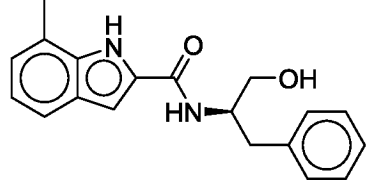
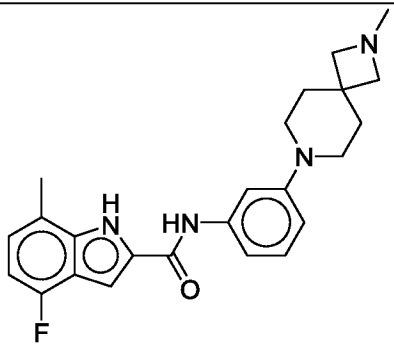
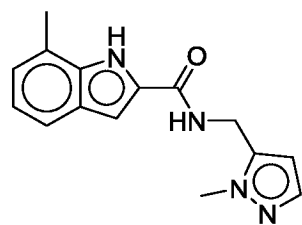
60		656	
61		657	
62		658	
63		659	
64		660	
65		661	
66		662	

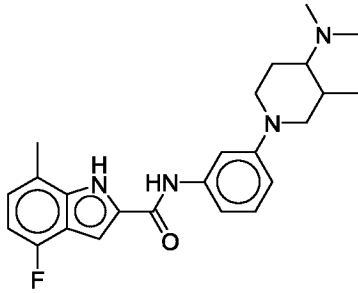
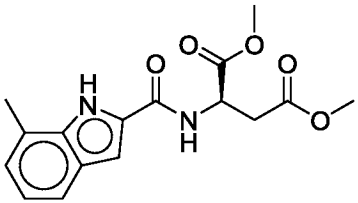
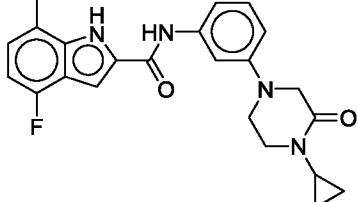
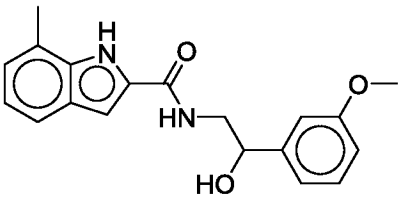
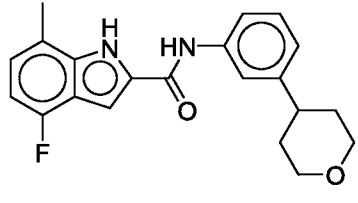
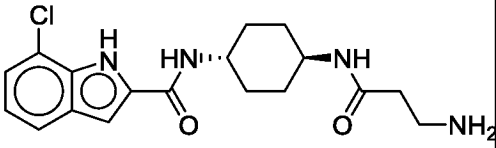
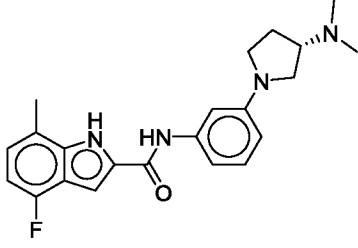
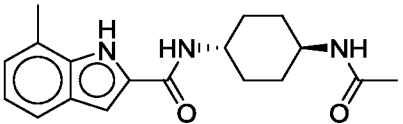
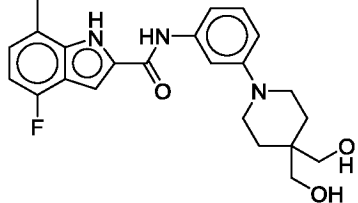
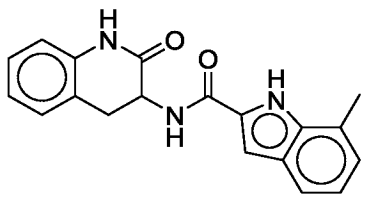
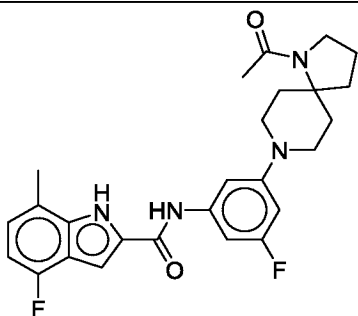
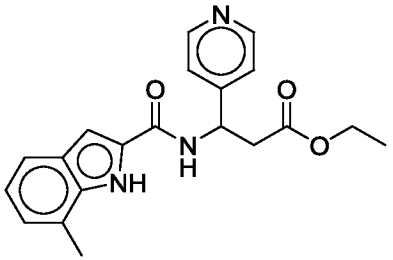
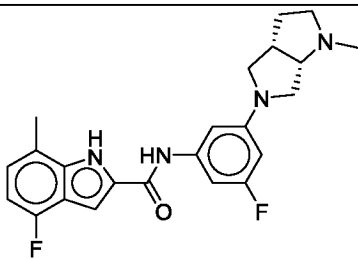
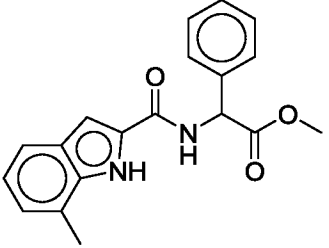
68		663	
69		664	
70		665	
71		666	
72		667	
73		668	

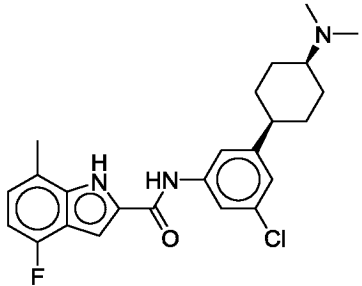
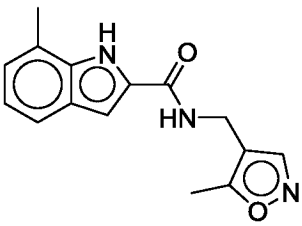
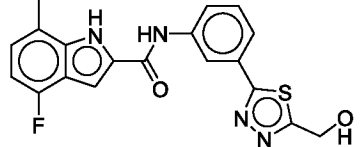
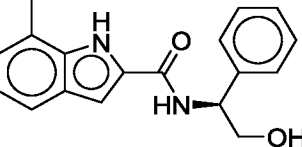
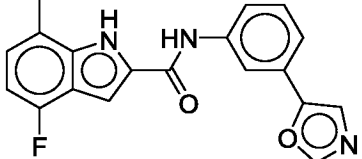
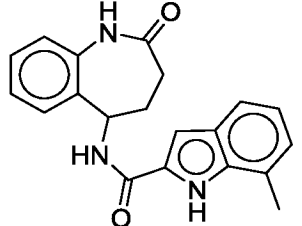
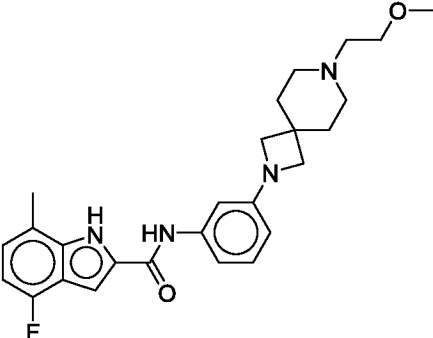
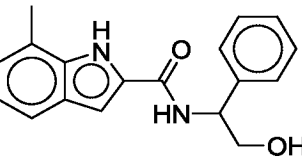
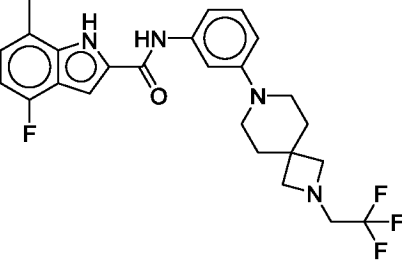
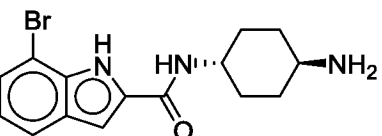
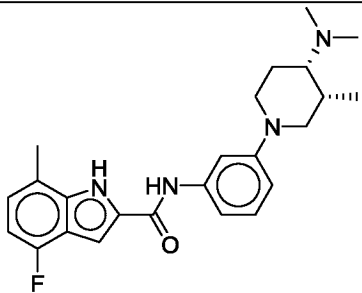
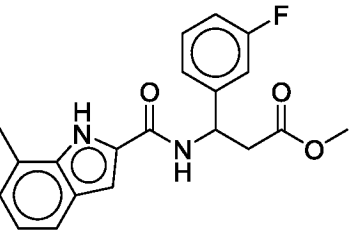
74		669	
75		670	
76		671	
77		672	
78		673	
79		674	

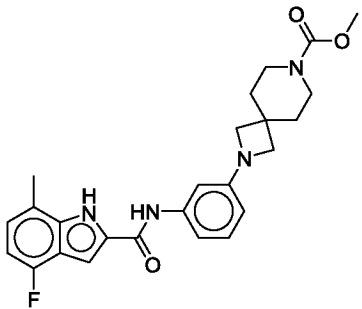
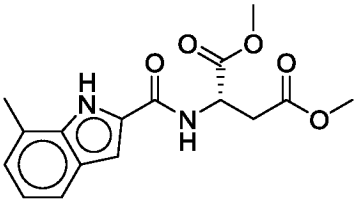
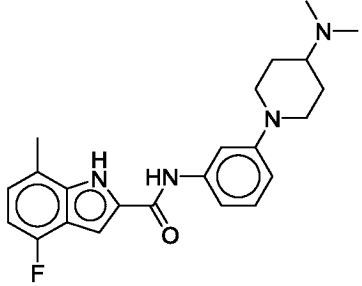
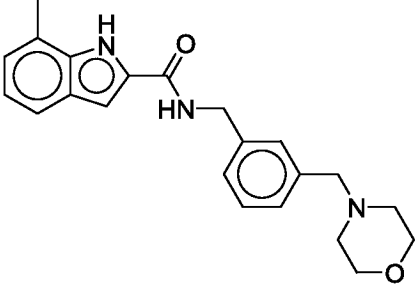
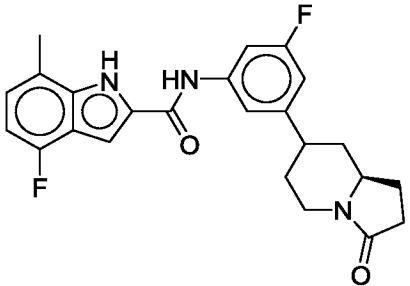
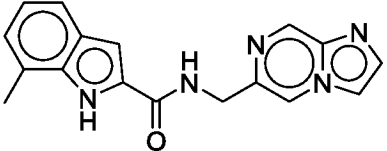
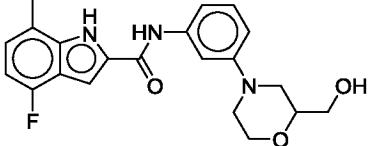
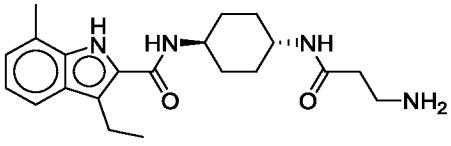
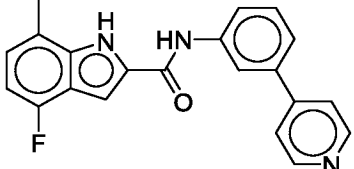
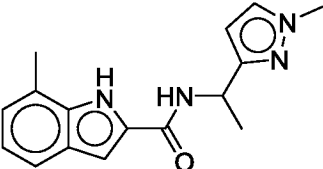
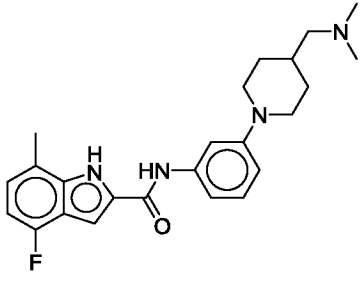
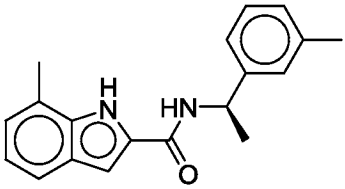
80		675	
81		676	
82		677	
83		678	
84		679	
85		680	

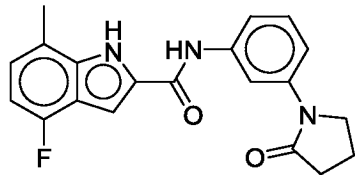
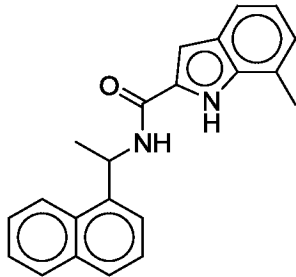
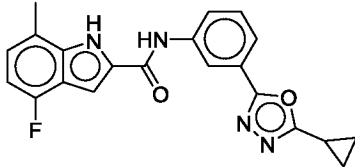
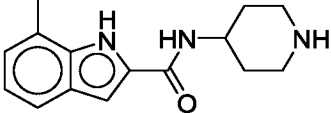
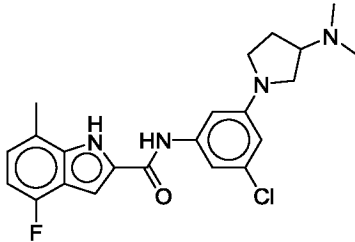
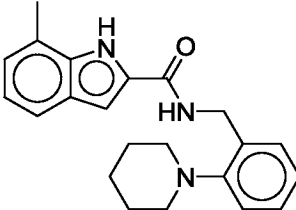
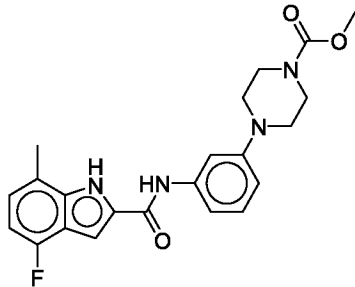
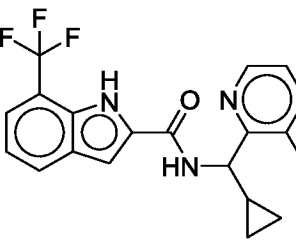
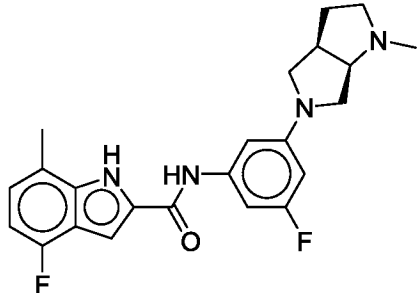
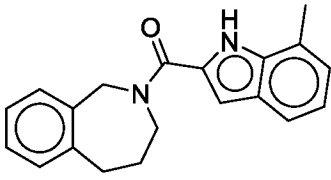
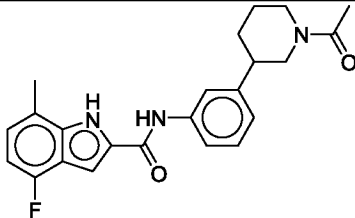
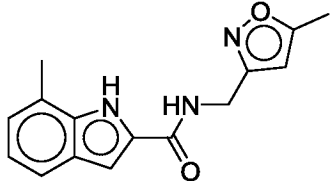
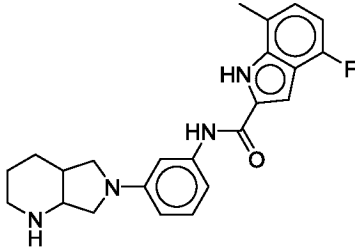
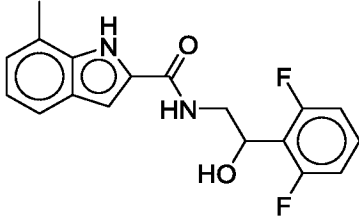
86		681	
87		682	
88		683	
89		684	
90		685	
91		686	
92		687	

93		688	
94		689	
95		690	
96		691	
97		692	
98		693	

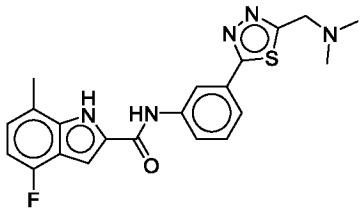
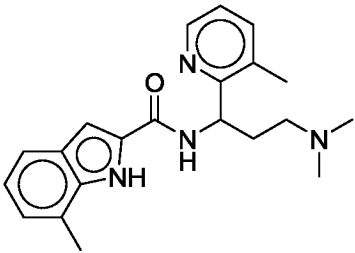
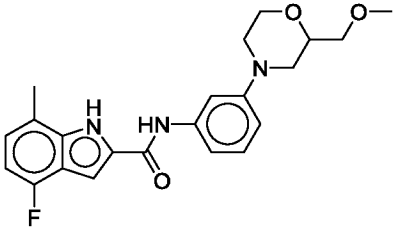
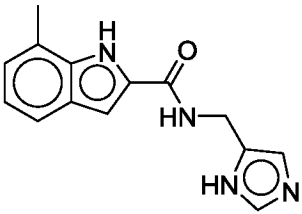
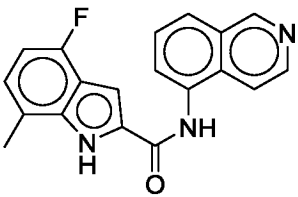
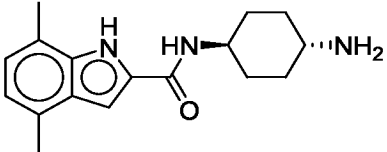
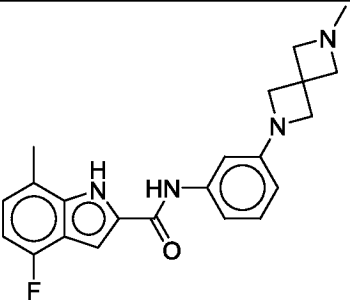
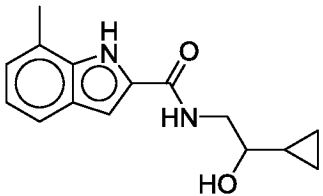
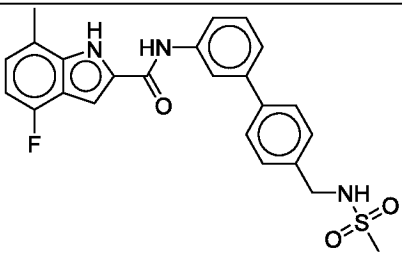
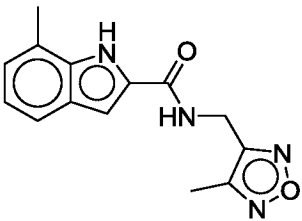
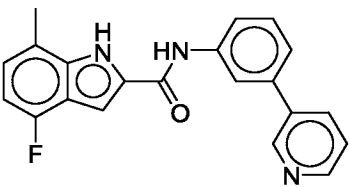
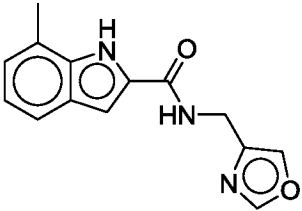
99		694	
100		695	
101		697	
102		698	
103		699	
104		700	
105		701	

106		702	
107		703	
108		704	
109		705	
110		706	
111		707	

112		708	
113		709	
114		710	
115		711	
116		712	
117		713	

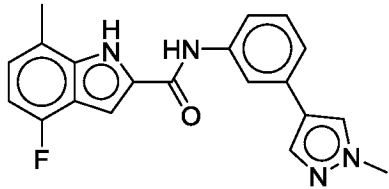
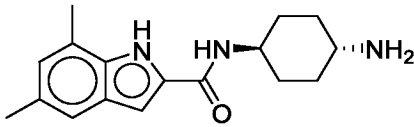
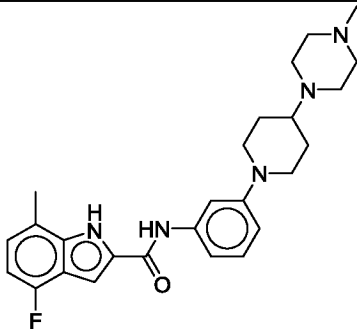
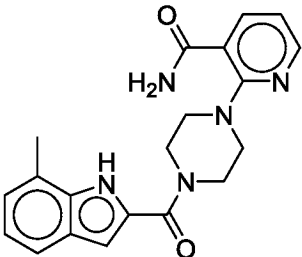
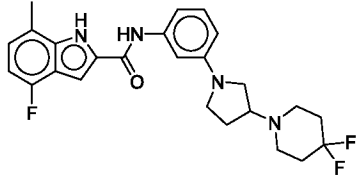
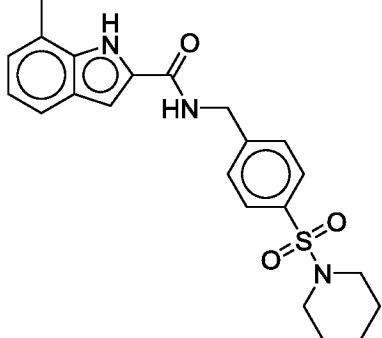
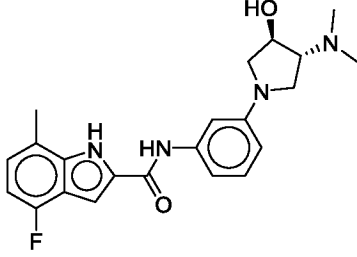
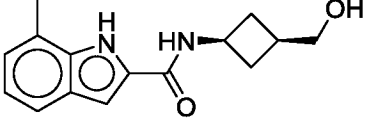
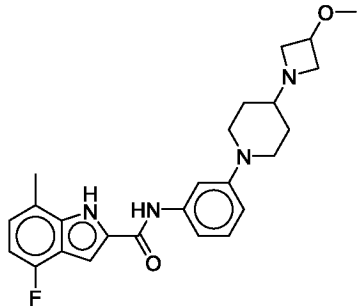
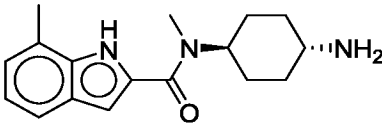
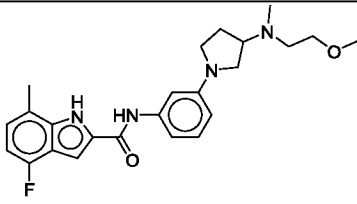
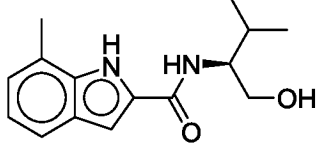
118		714	
119		715	
120		716	
121		717	
122		718	
123		719	
124		720	

125		721	
126		722	
127		723	
128		724	
129		725	
130		726	
131		727	

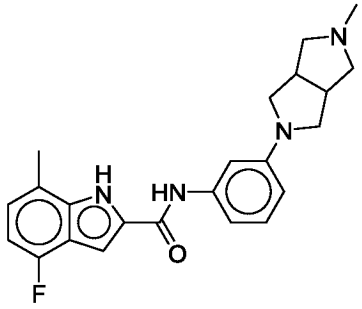
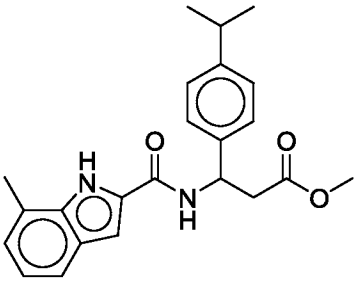
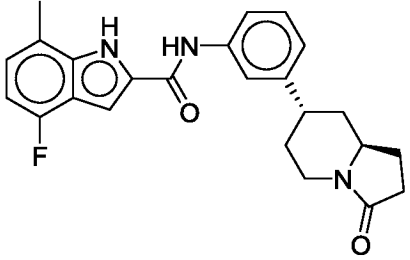
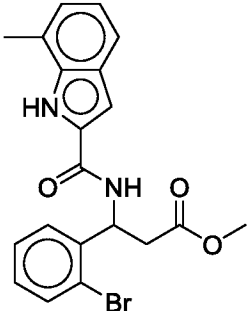
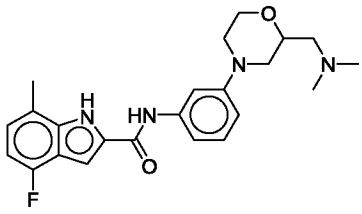
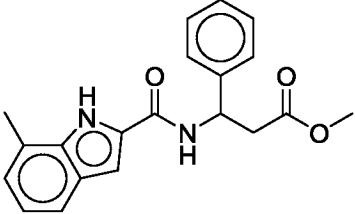
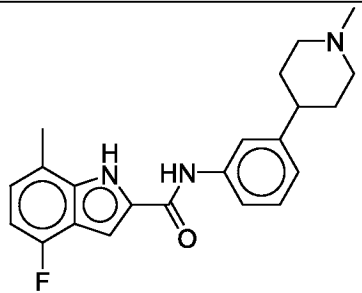
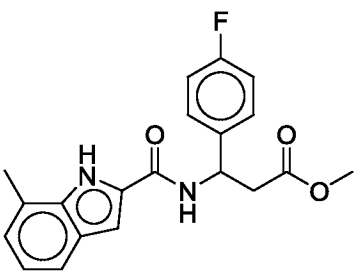
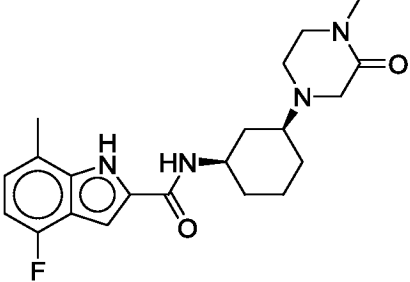
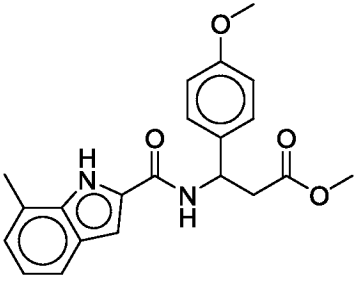
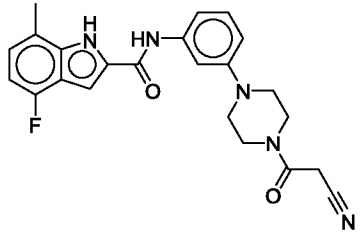
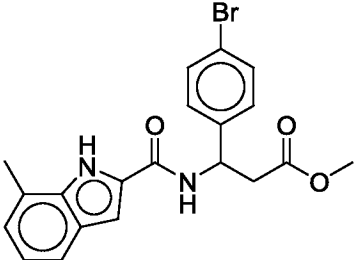
132		728	
133		729	
134		730	
135		731	
136		732	
137		733	

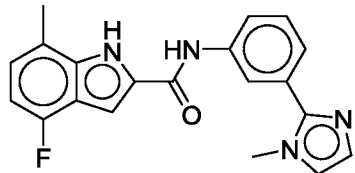
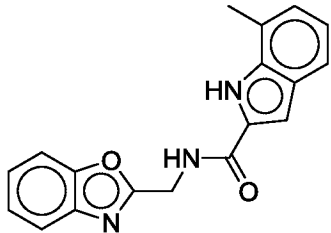
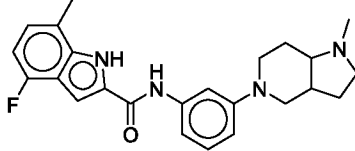
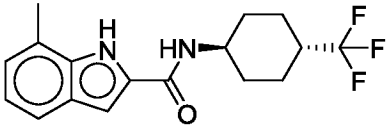
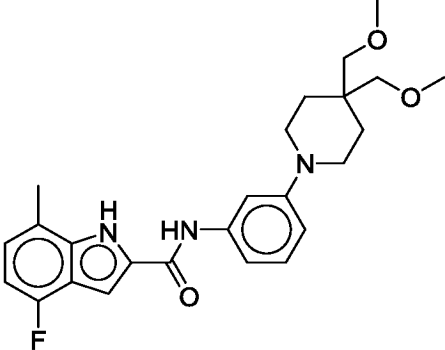
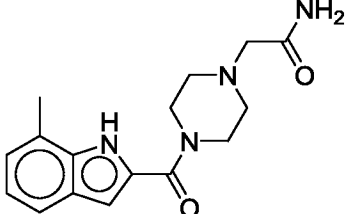
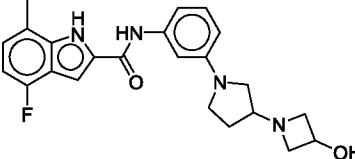
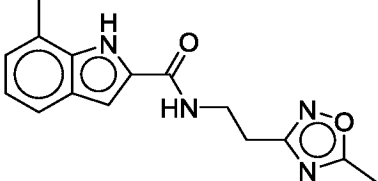
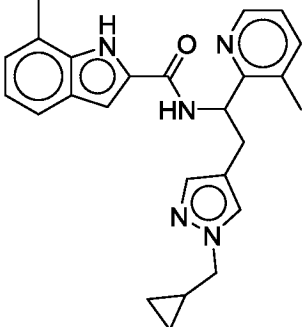
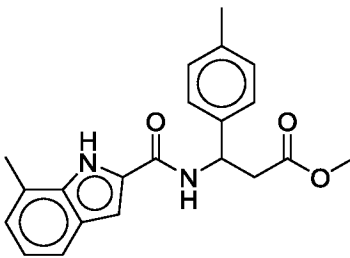
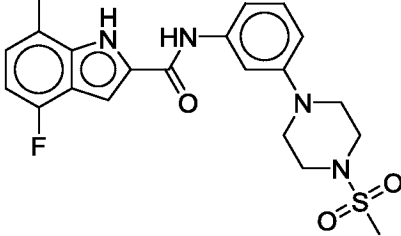
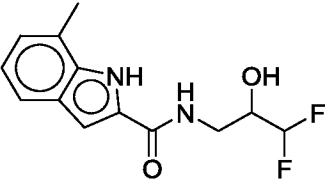
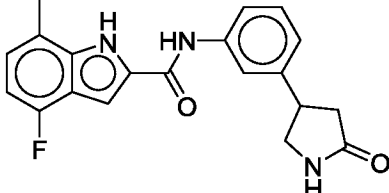
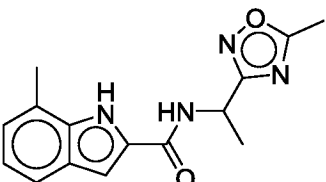
138		735	
139		736	
140		738	
141		746	
142		747	
143		748	

144		749	
145		750	
146		751	
147		752	
148		753	
149		754	
150		755	

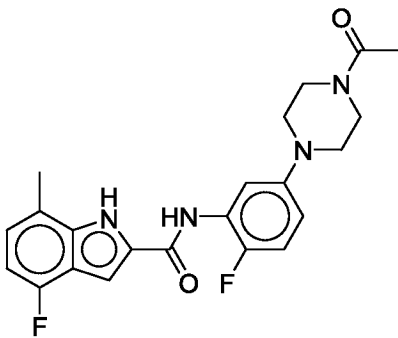
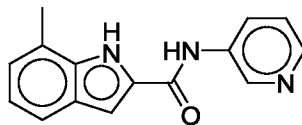
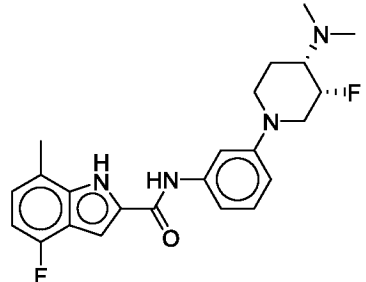
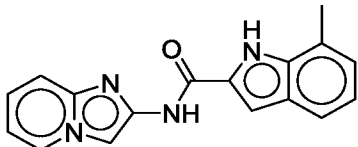
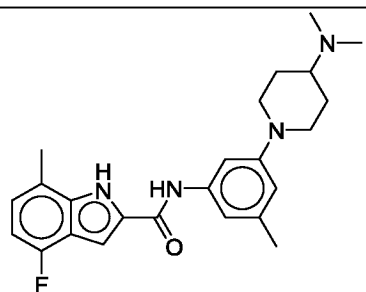
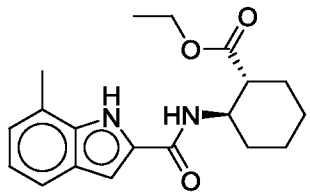
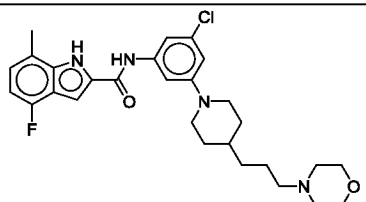
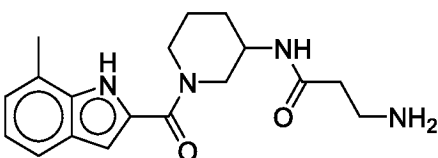
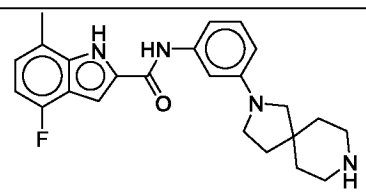
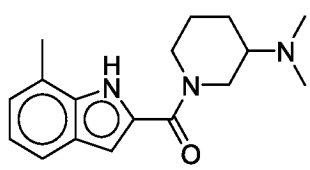
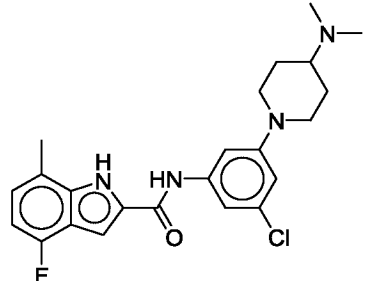
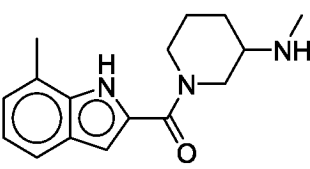
151		756	
152		757	
153		758	
154		759	
155		761	
156		763	

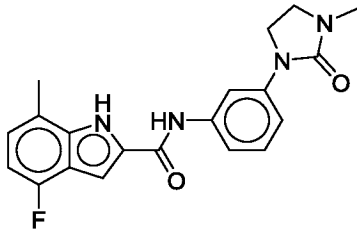
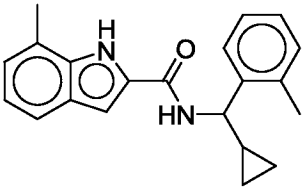
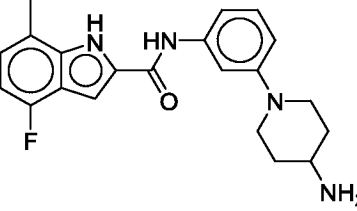
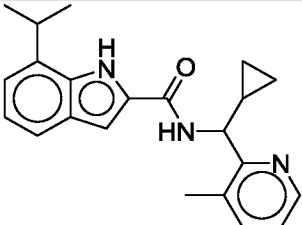
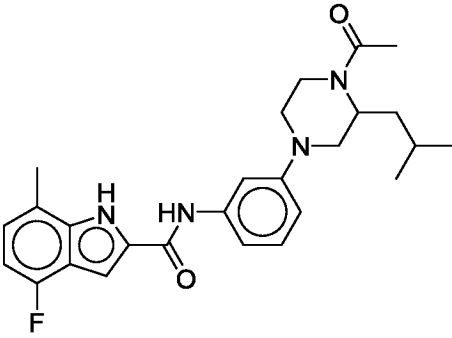
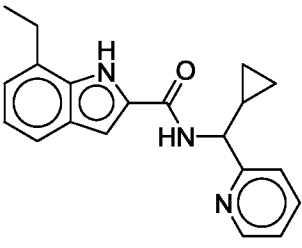
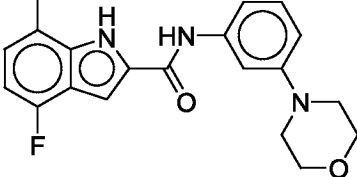
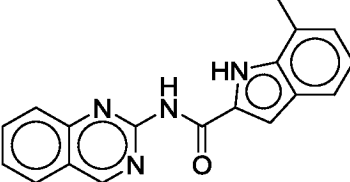
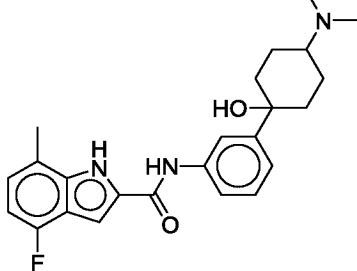
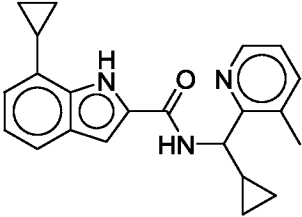
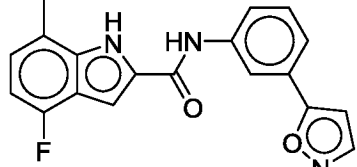
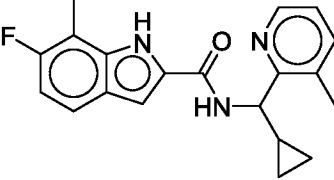
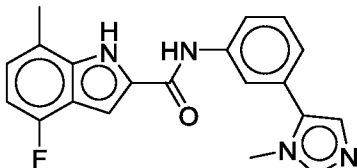
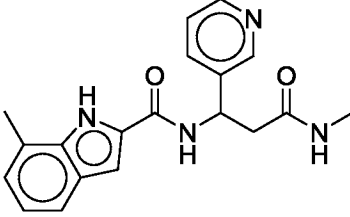
157		764	
159		765	
160		766	
161		767	
162		768	
163		769	
164		771	

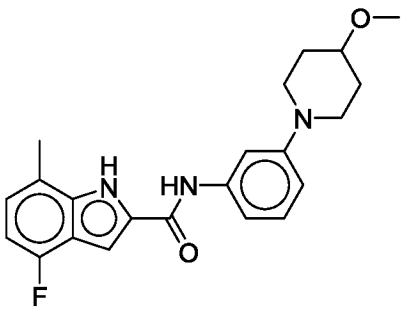
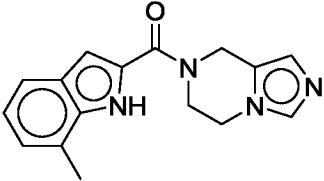
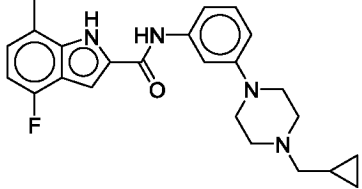
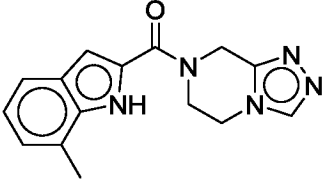
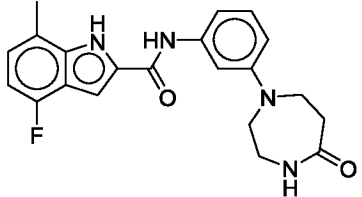
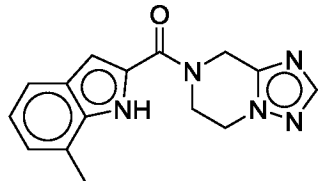
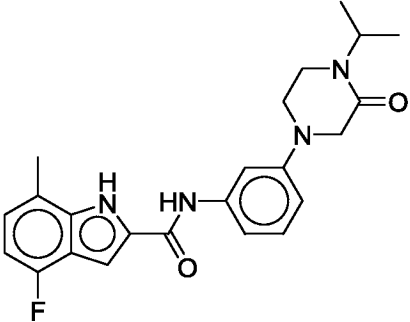
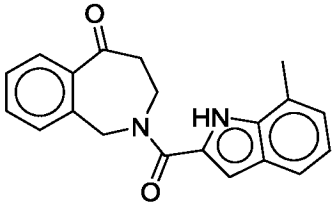
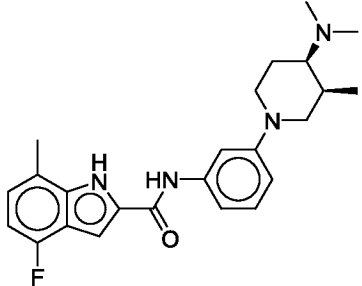
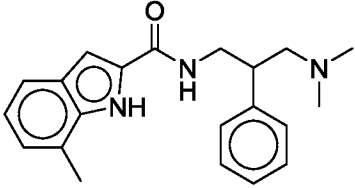
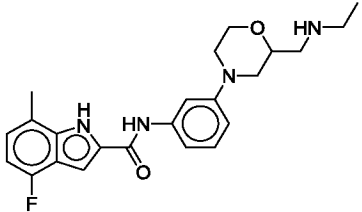
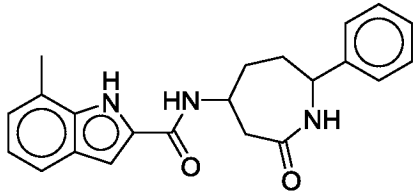
165		773	
166		774	
167		775	
168		776	
169		777	
170		778	

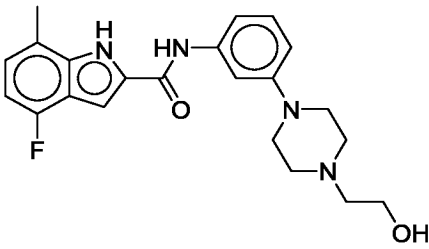
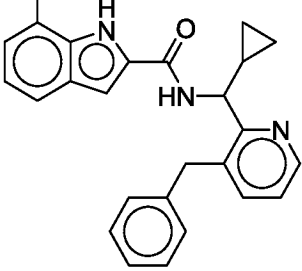
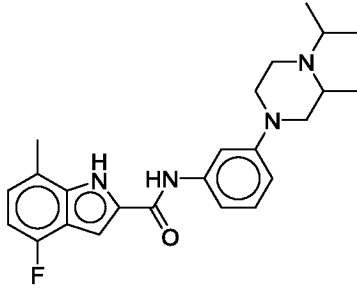
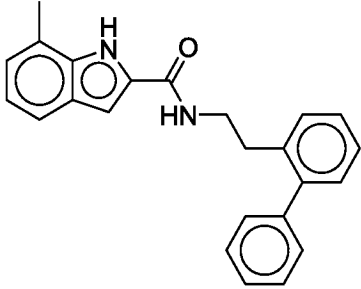
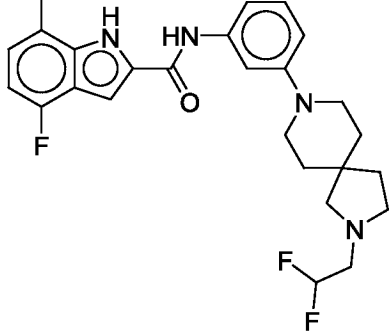
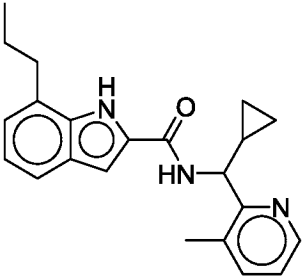
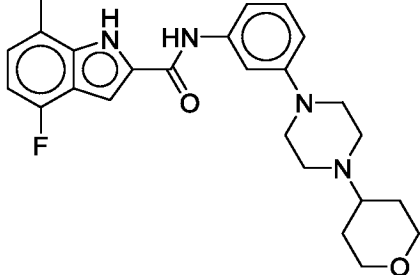
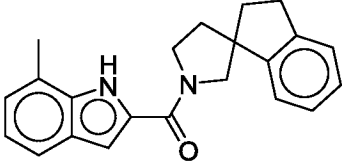
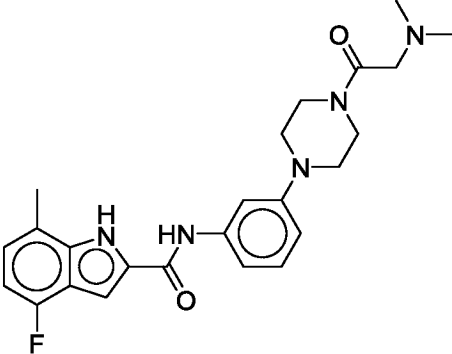
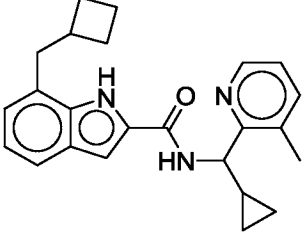
171		779	
172		780	
173		781	
174		782	
175		783	
176		784	
177		785	

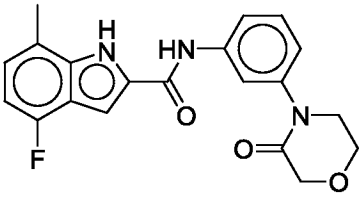
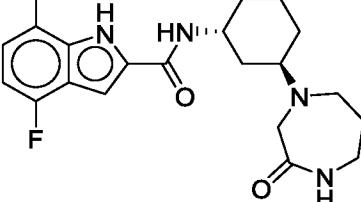
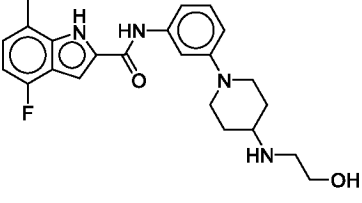
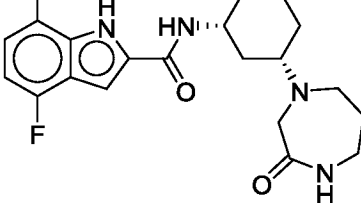
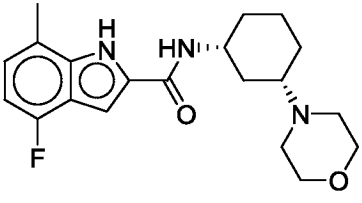
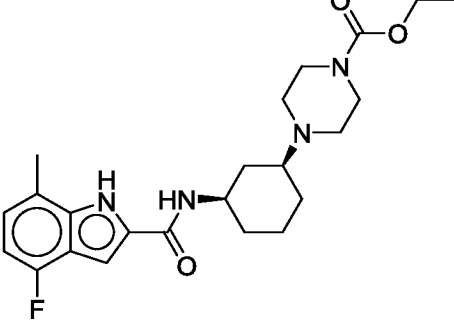
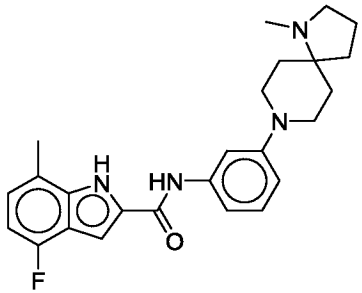
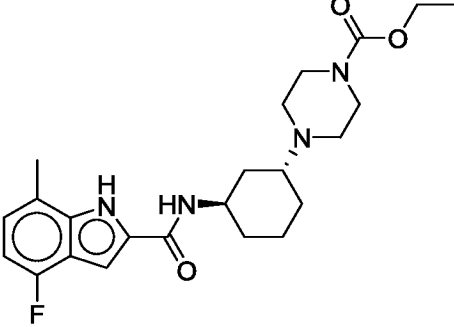
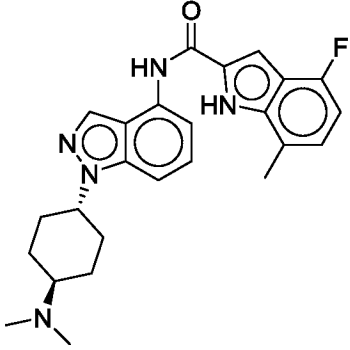
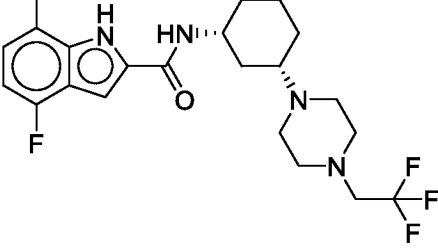
178		786	
179		787	
180		788	
181		790	
182		791	
183		793	
184		794	

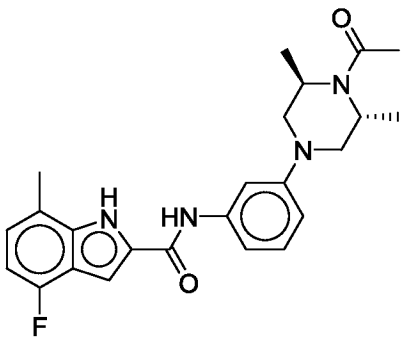
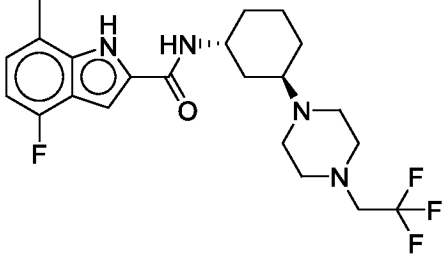
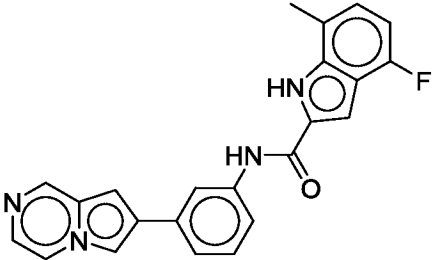
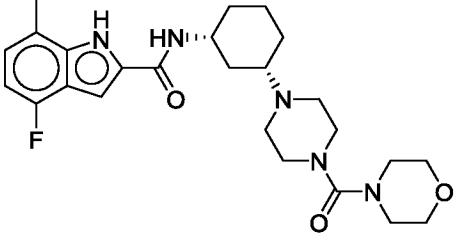
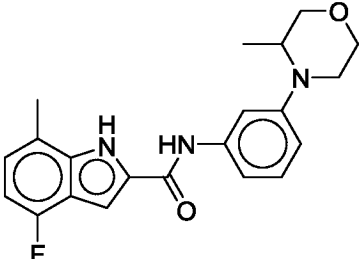
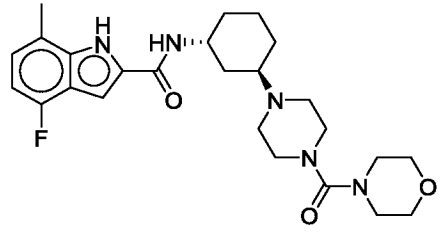
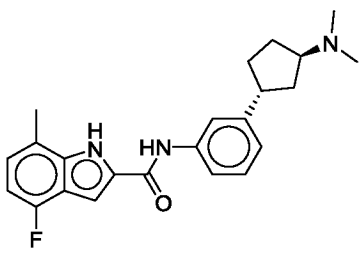
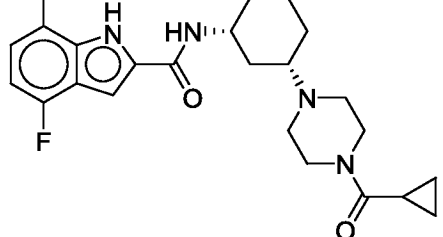
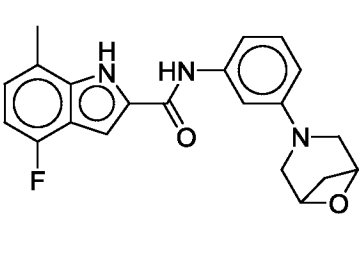
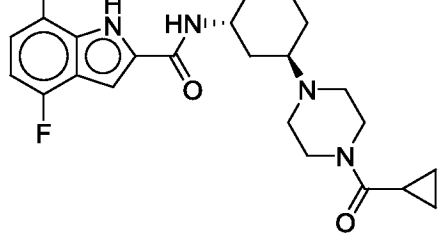
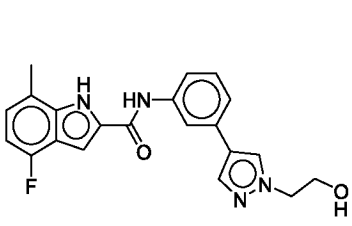
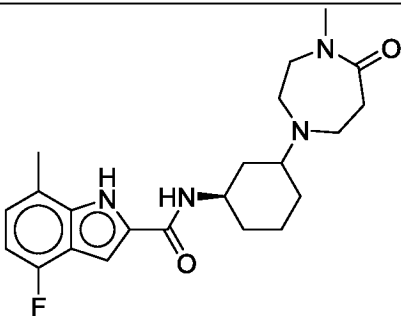
185		795	
186		796	
187		797	
188		798	
189		799	
190		800	

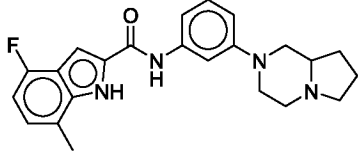
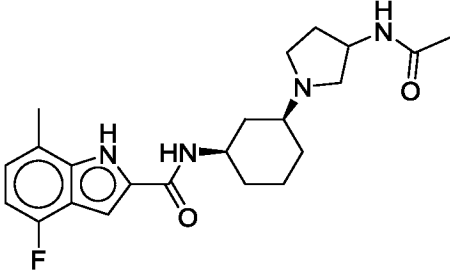
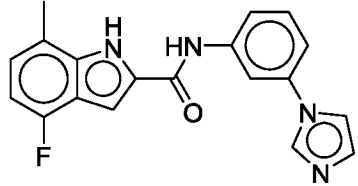
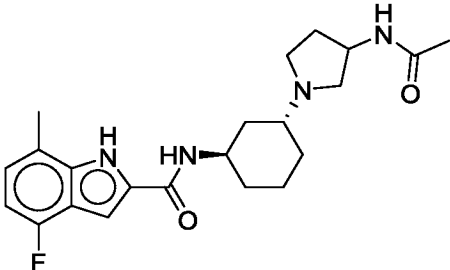
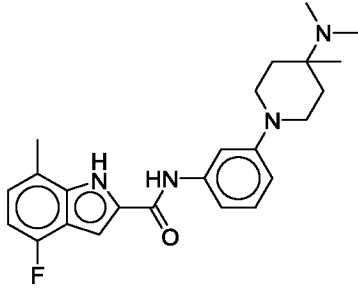
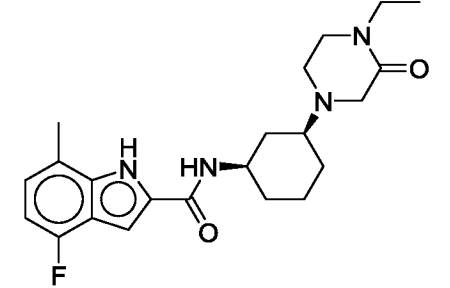
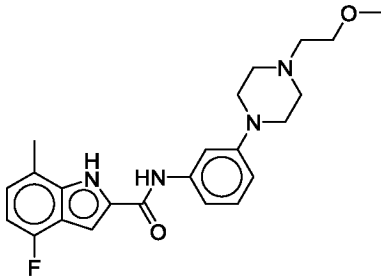
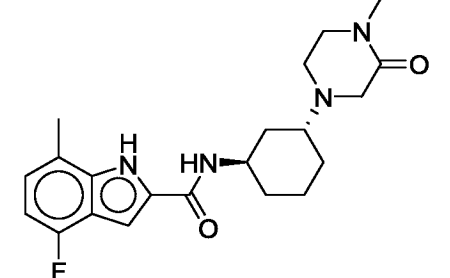
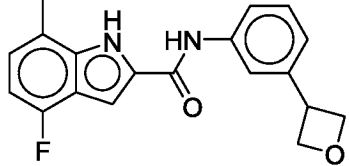
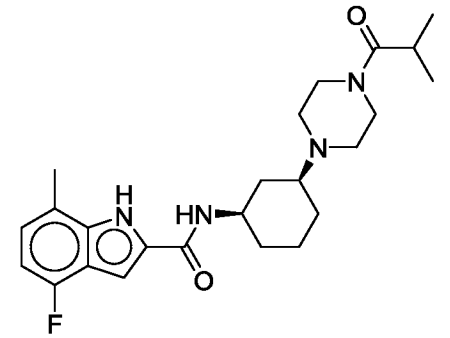
191		801	
192		802	
193		803	
194		804	
195		805	
196		808	
197		809	

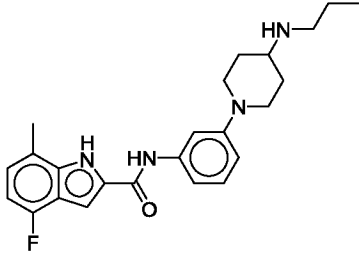
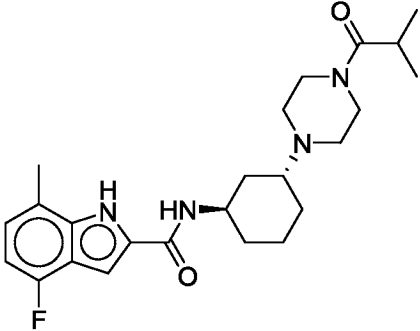
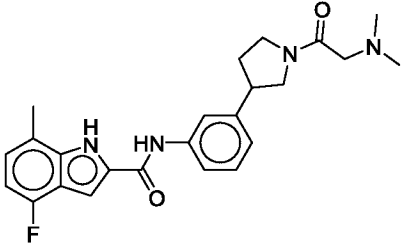
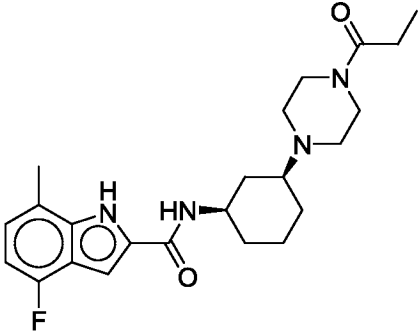
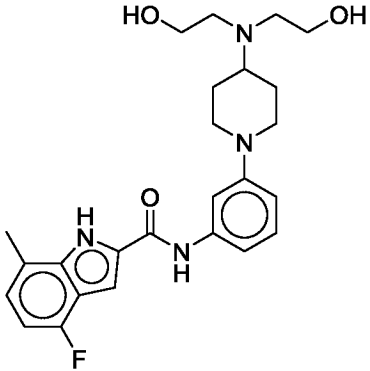
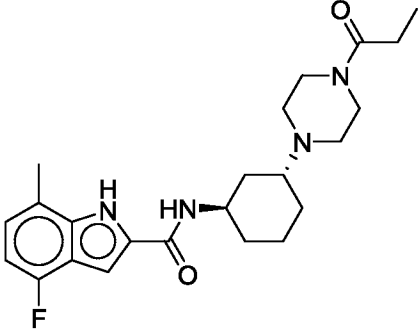
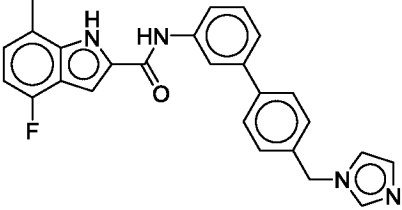
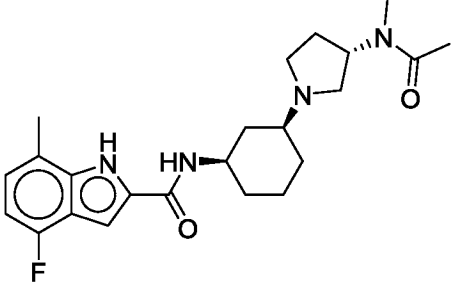
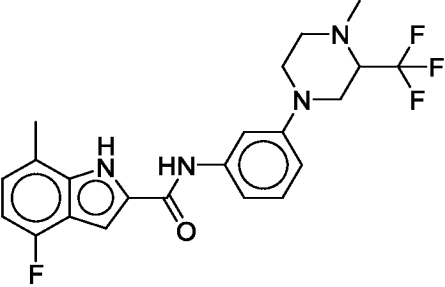
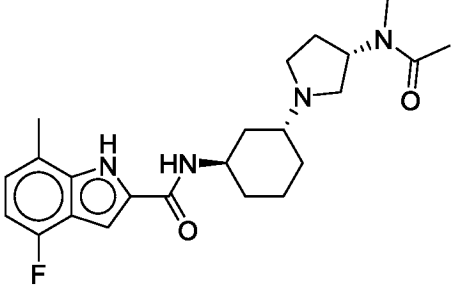
198		810	
199		811	
200		812	
201		814	
202		815	
203		816	

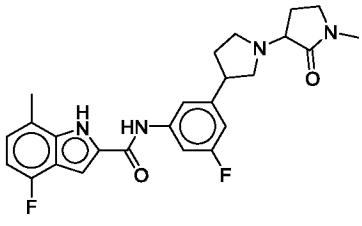
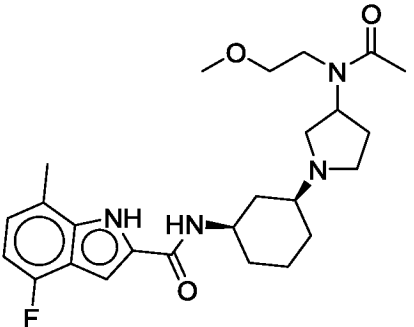
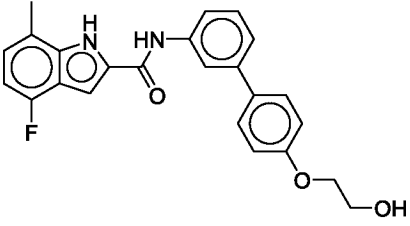
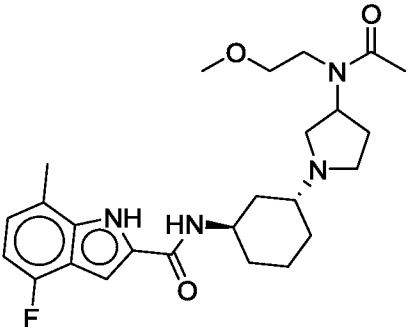
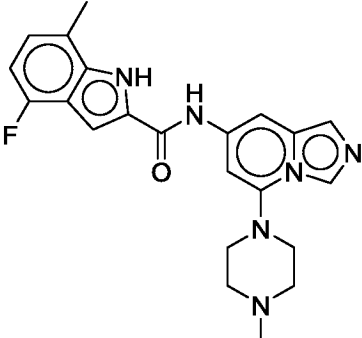
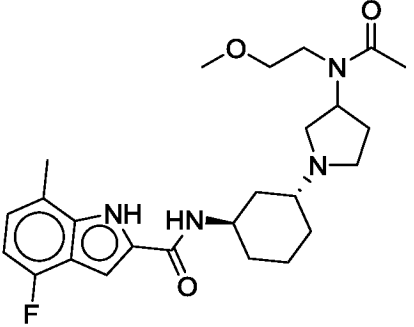
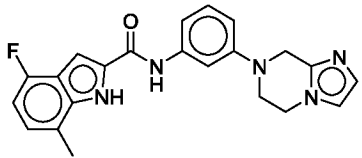
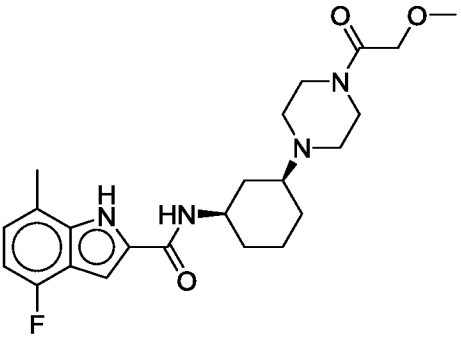
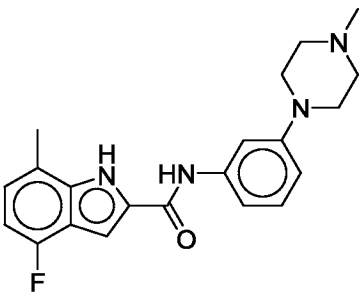
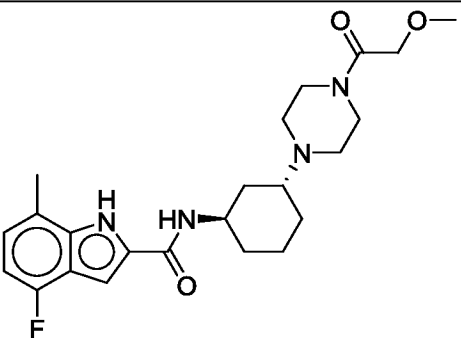
204		817	
205		818	
206		819	
207		820	
208		821	

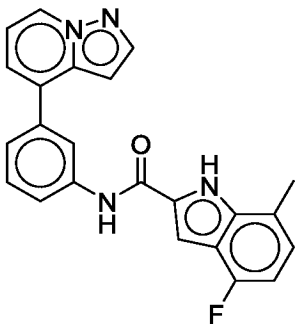
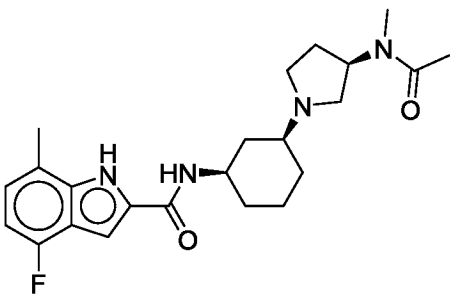
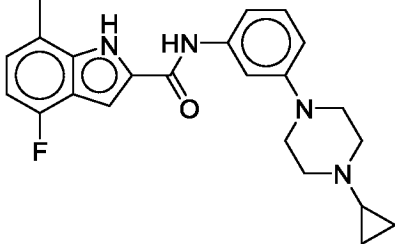
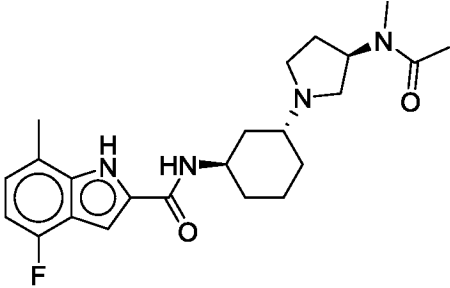
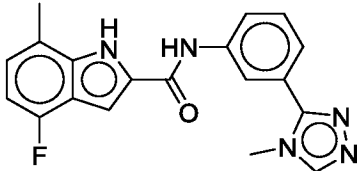
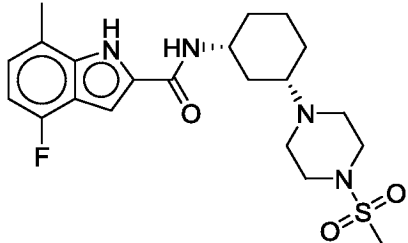
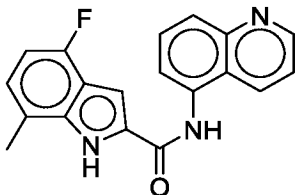
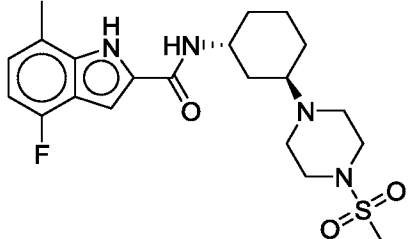
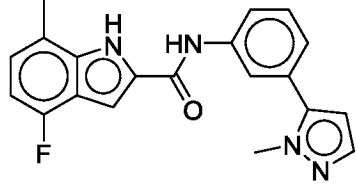
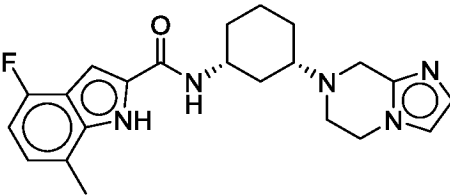
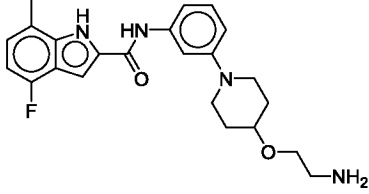
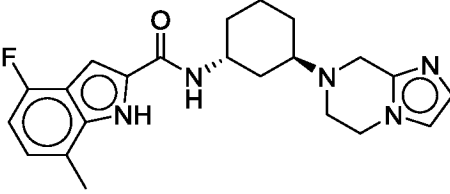
209		822	
210		823	
211		824	
212		825	
213		826	

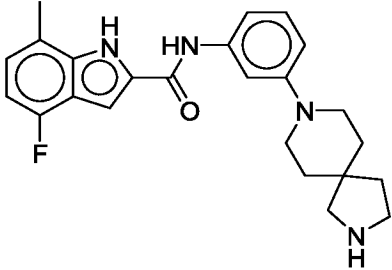
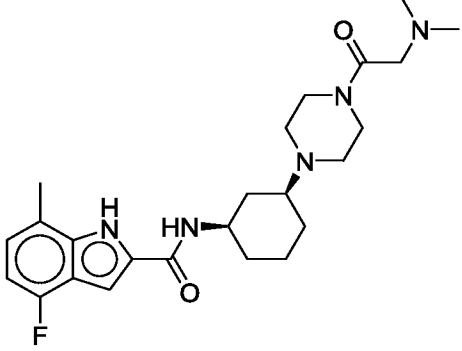
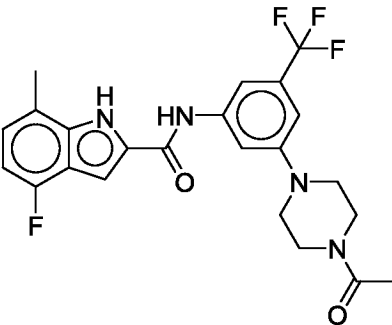
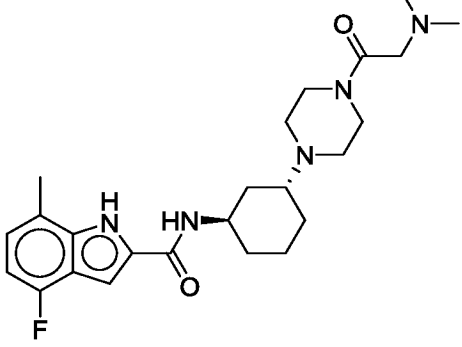
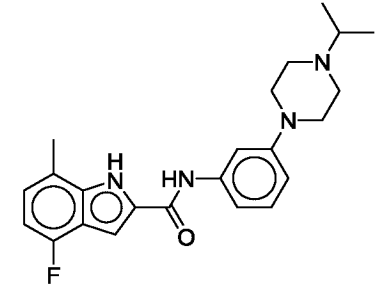
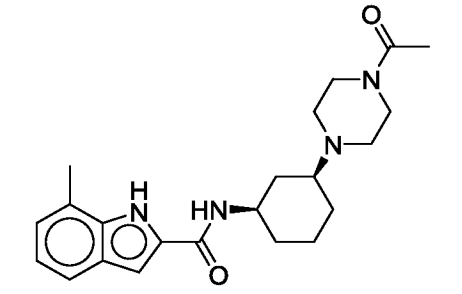
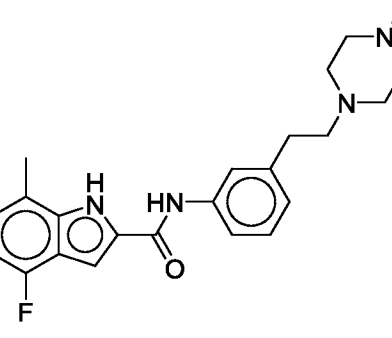
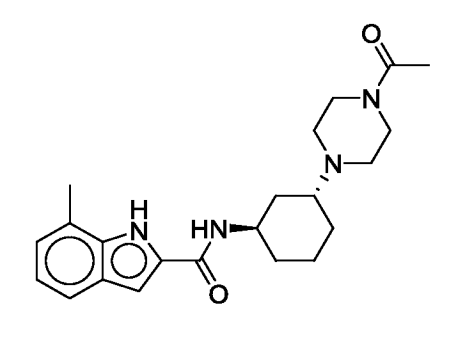
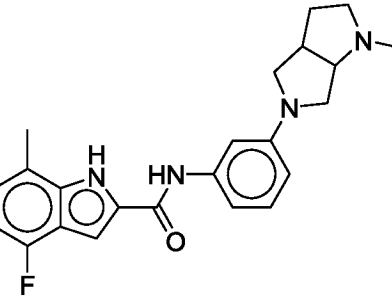
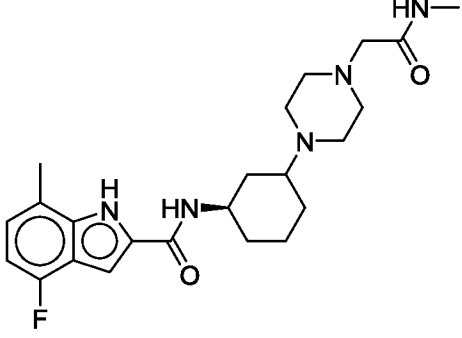
214		827	
215		828	
216		829	
217		830	
218		831	
219		832	

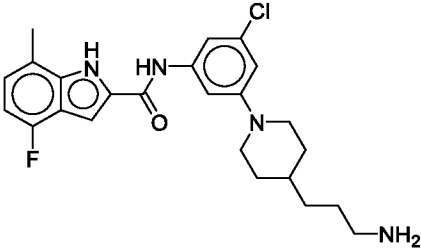
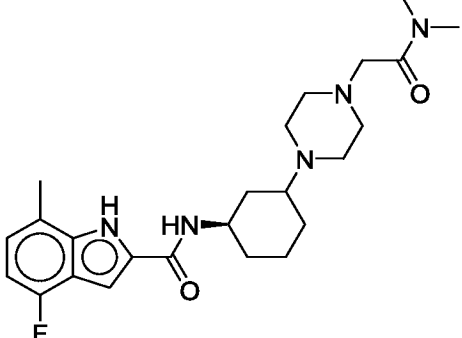
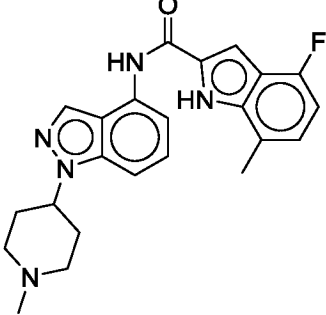
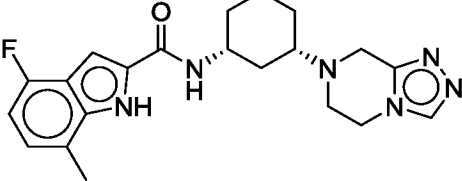
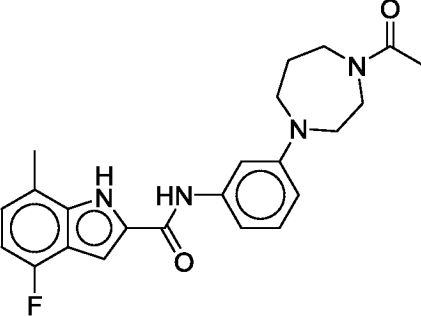
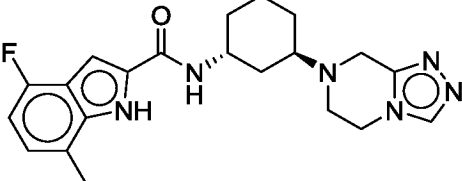
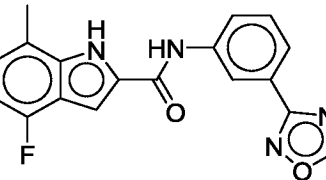
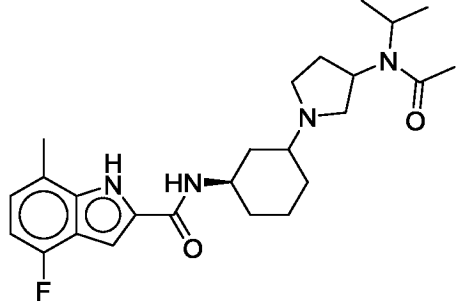
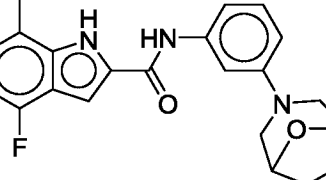
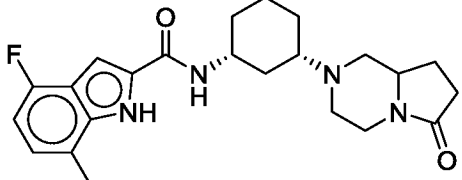
220		833	
221		834	
222		835	
223		836	
224		837	

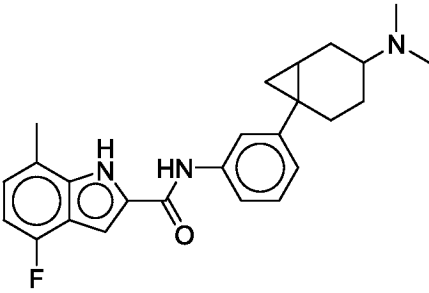
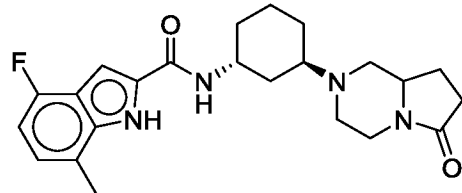
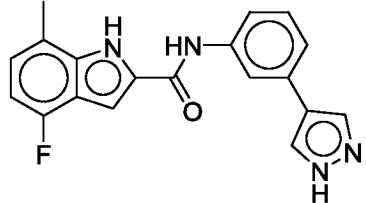
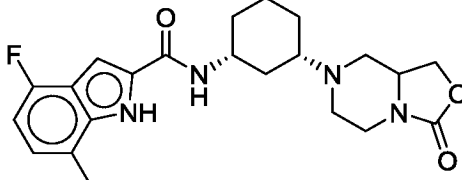
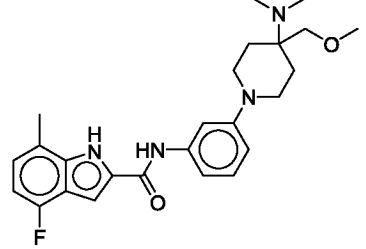
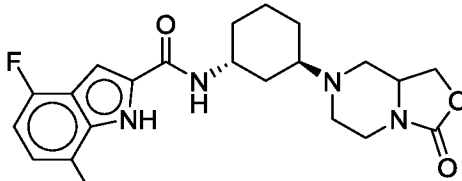
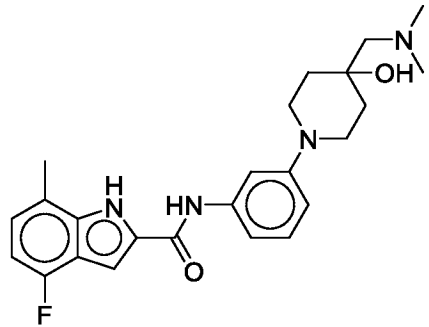
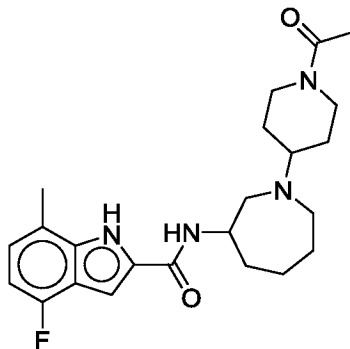
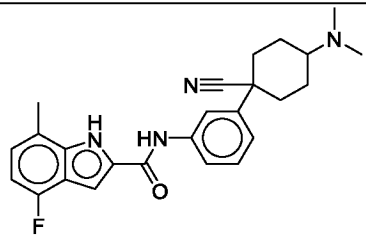
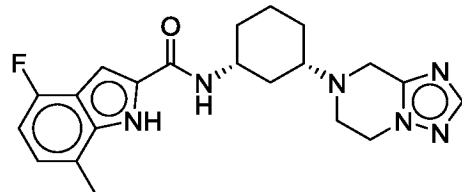
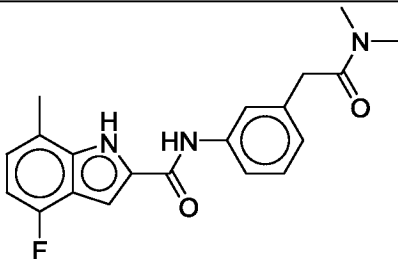
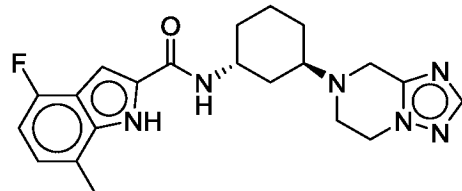
225		838	
226		839	
227		840	
228		841	
229		842	

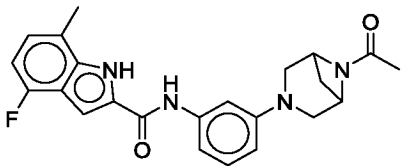
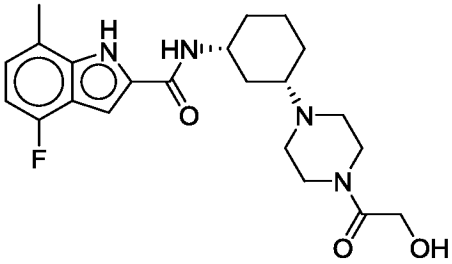
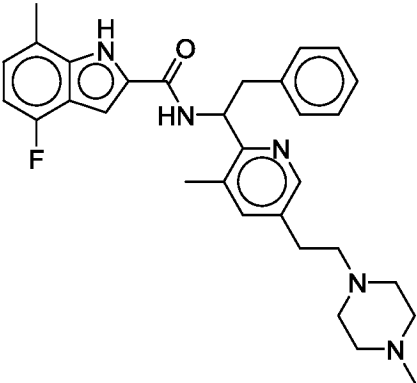
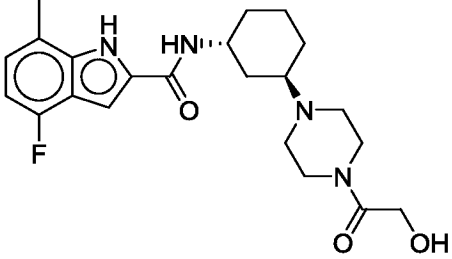
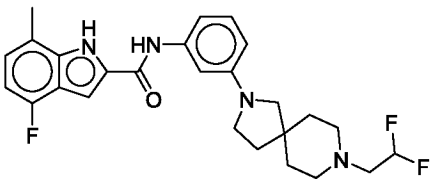
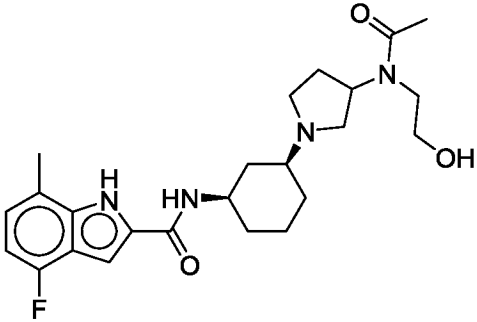
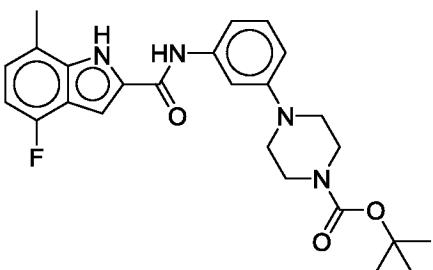
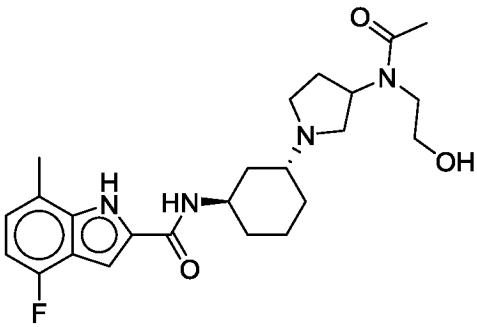
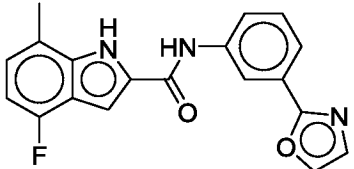
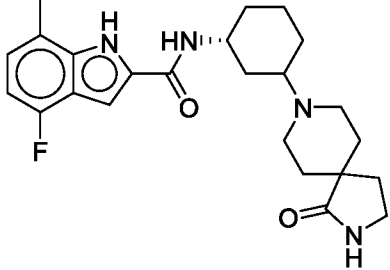
230		843	
231		844	
232		845	
233		846	
234		847	

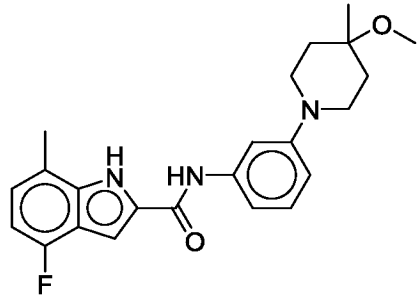
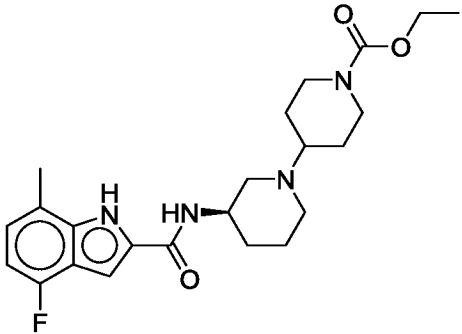
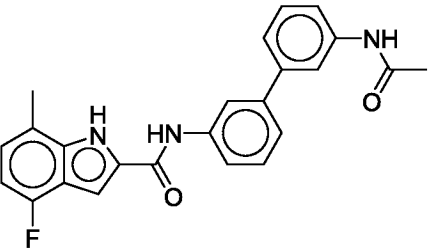
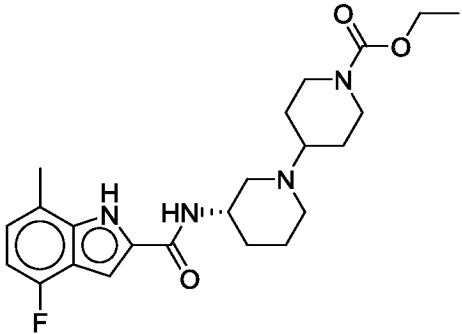
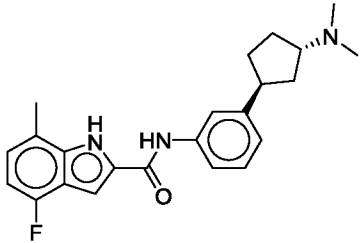
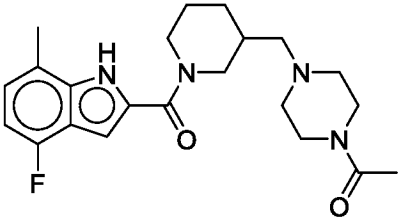
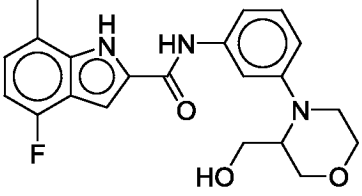
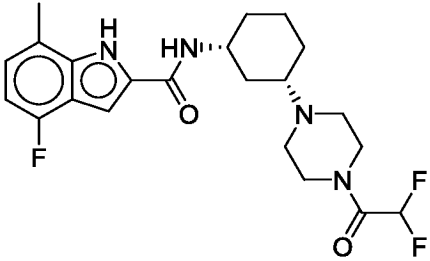
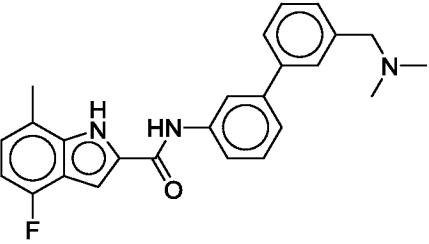
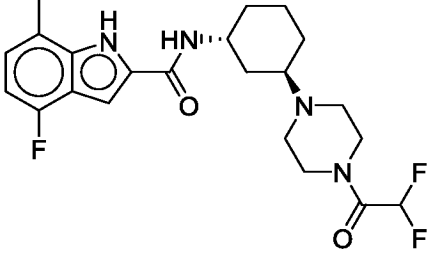
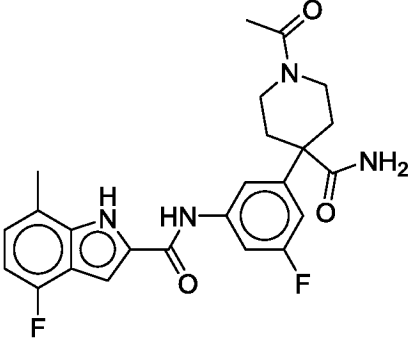
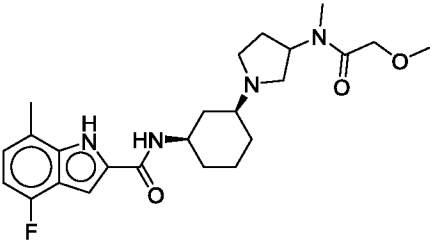
235		848	
236		849	
237		850	
238		851	
239		852	
240		853	

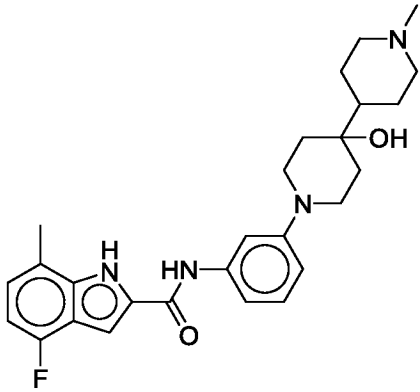
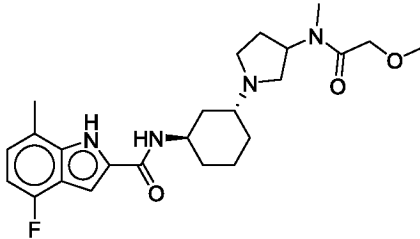
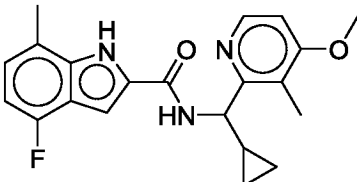
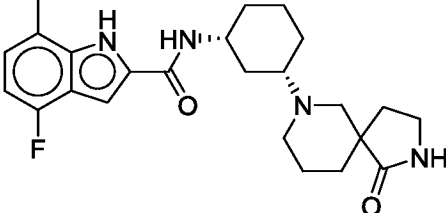
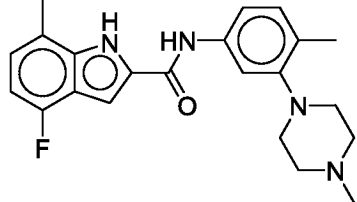
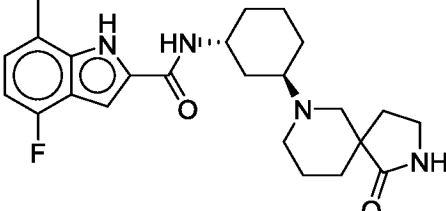
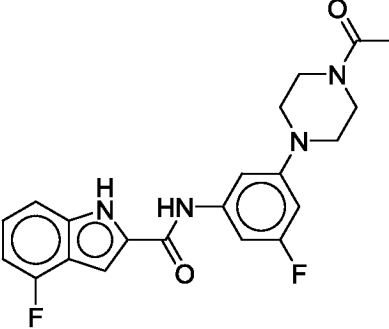
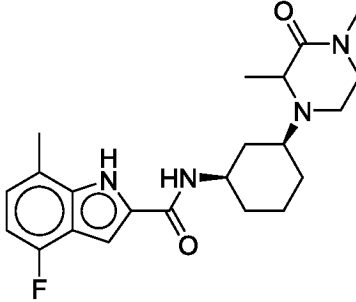
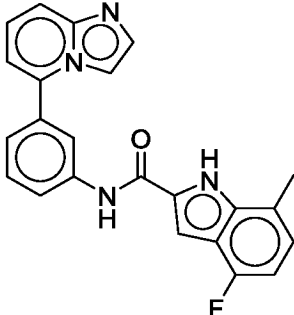
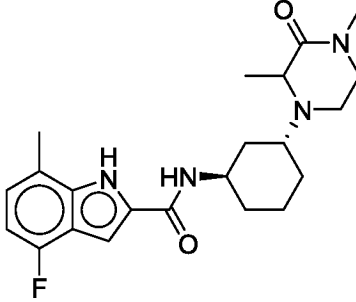
241		854	
242		855	
243		856	
244		857	
245		858	

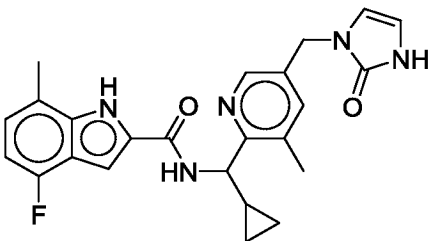
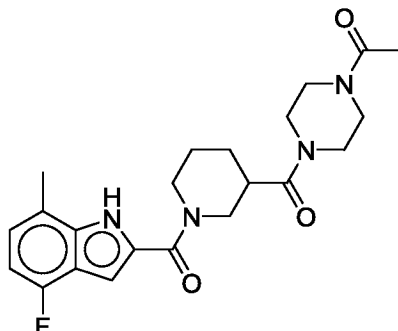
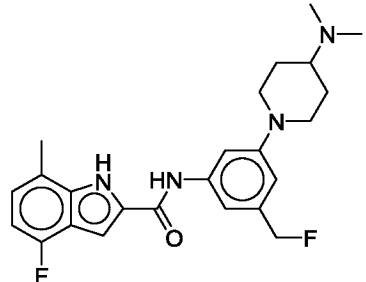
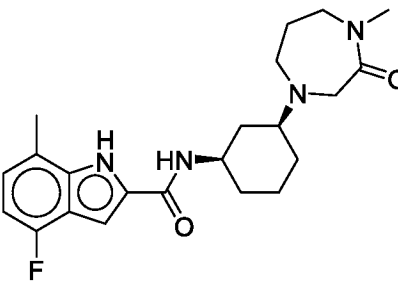
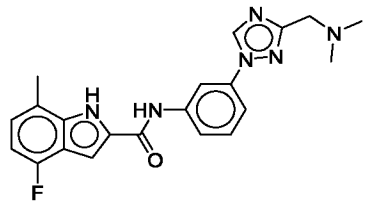
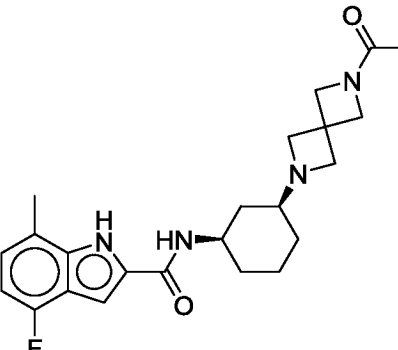
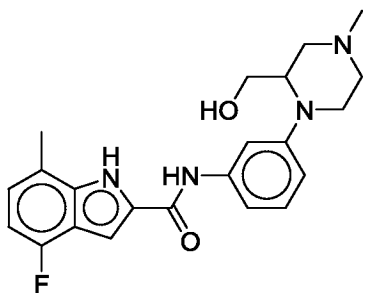
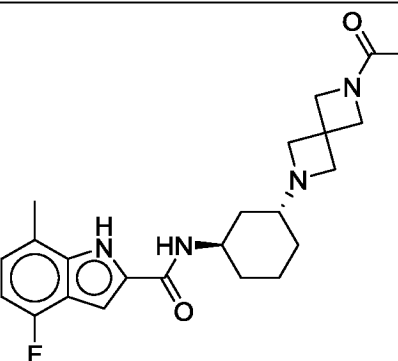
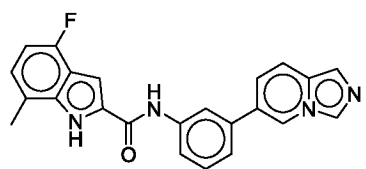
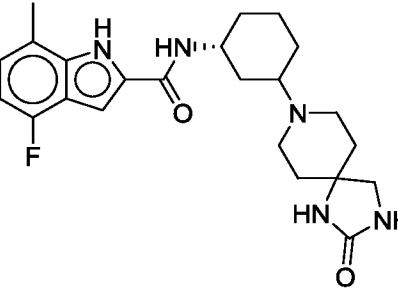
246		859	
247		860	
248		861	
249		862	
250		863	

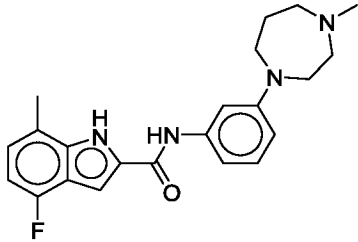
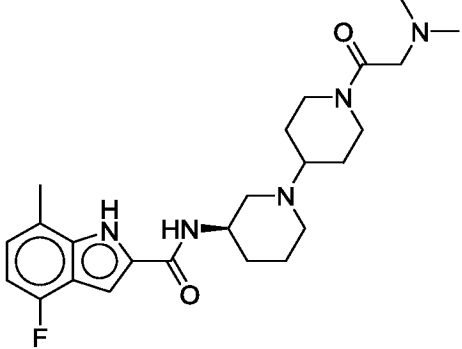
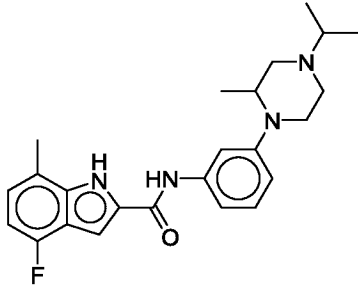
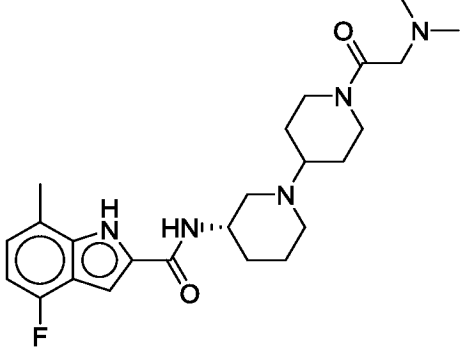
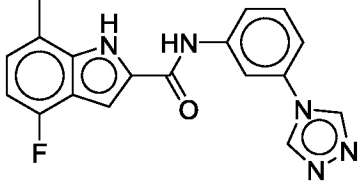
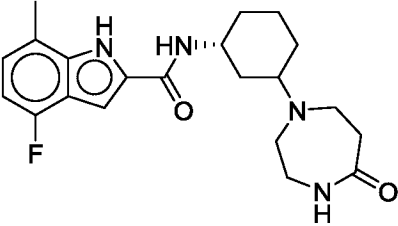
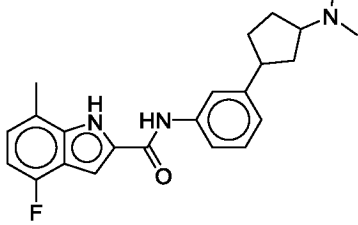
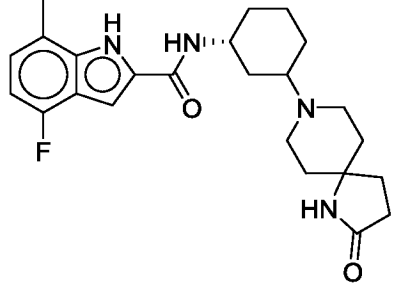
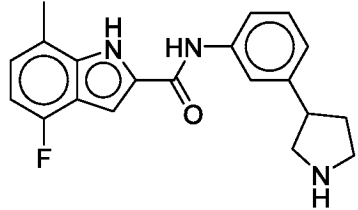
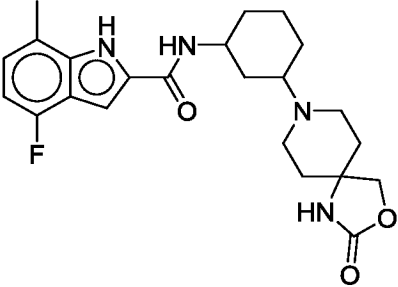
251		864	
252		865	
253		866	
254		867	
255		868	
256		869	

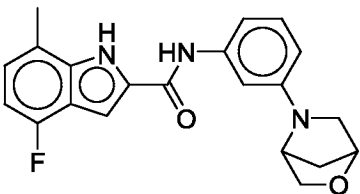
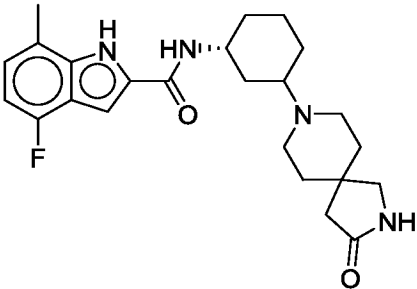
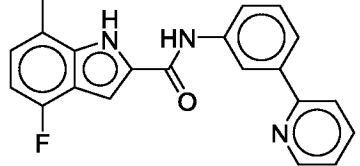
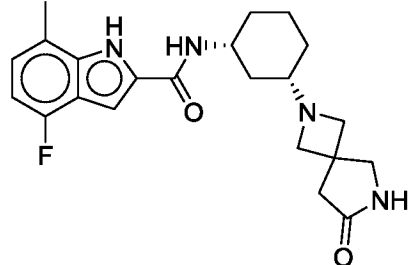
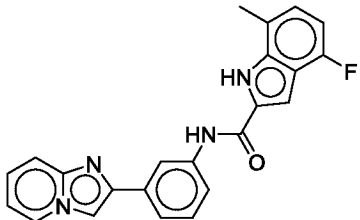
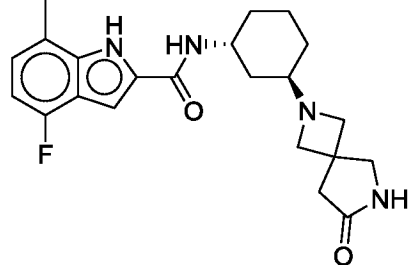
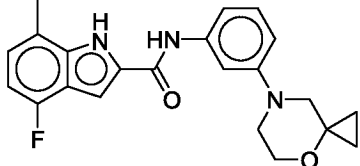
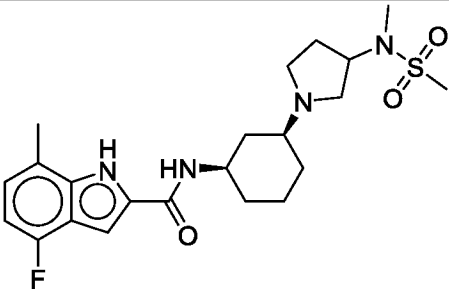
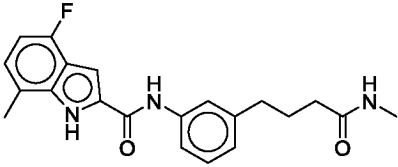
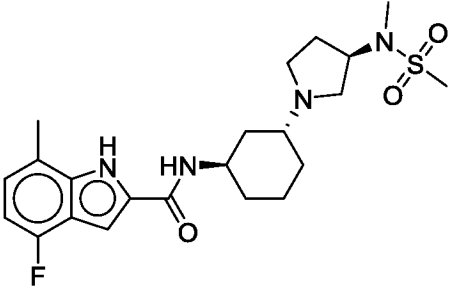
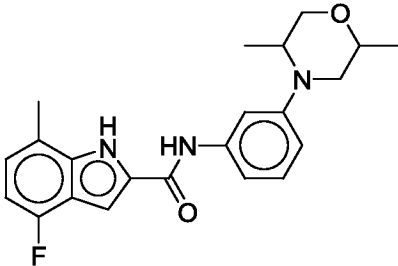
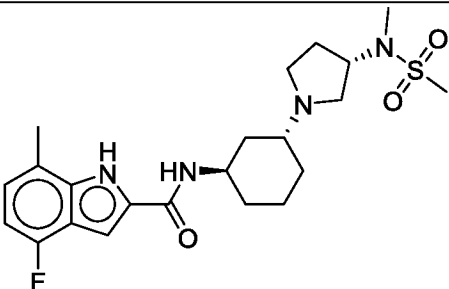
257		870	
258		871	
259		872	
260		873	
261		874	

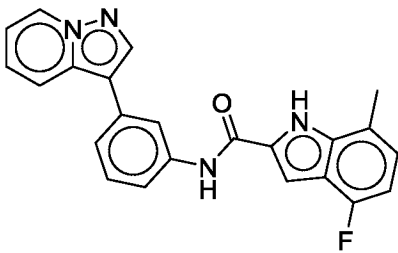
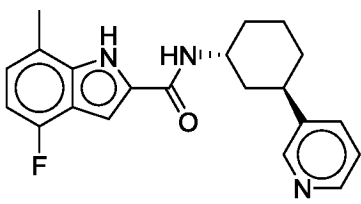
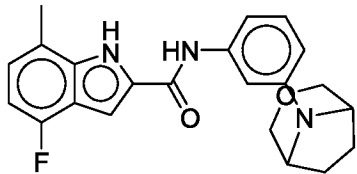
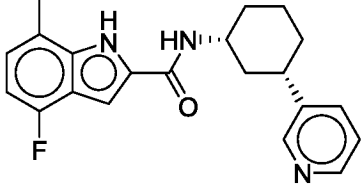
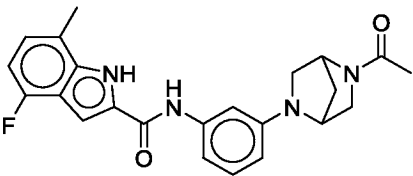
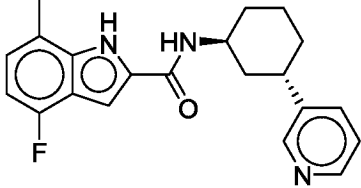
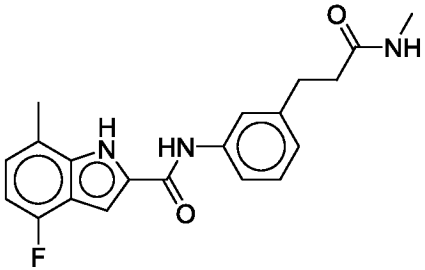
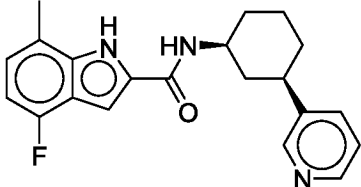
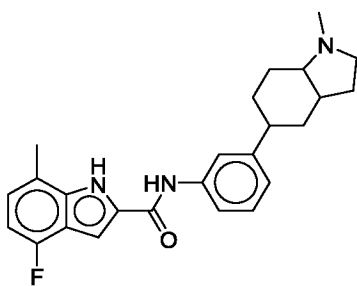
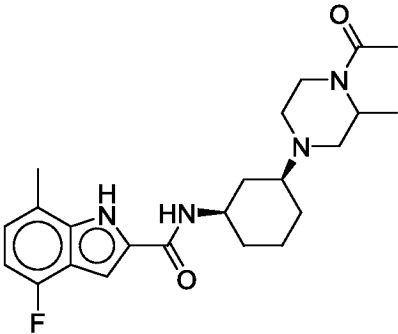
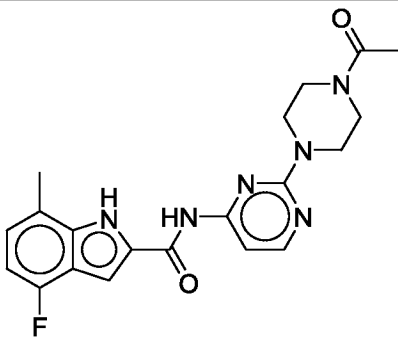
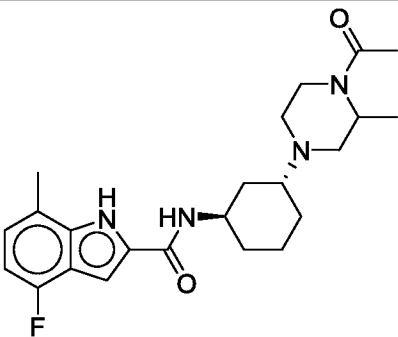
262		875	
263		876	
264		877	
265		878	
266		879	
267		880	

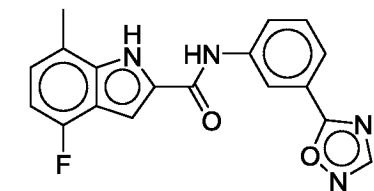
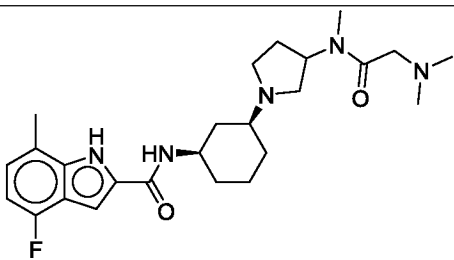
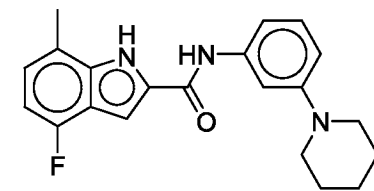
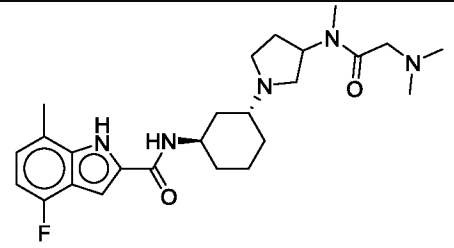
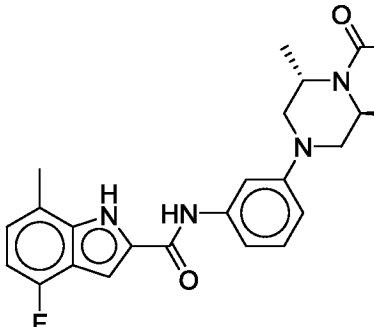
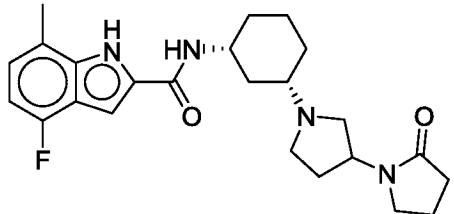
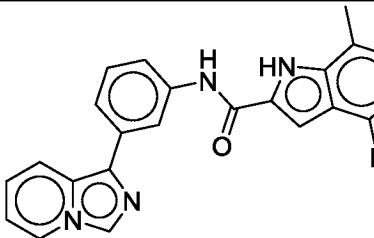
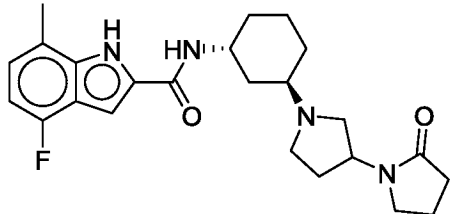
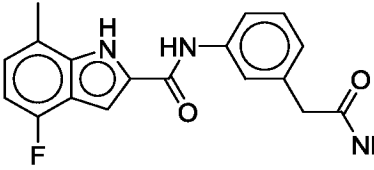
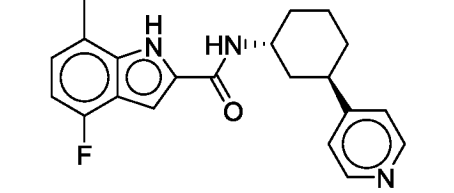
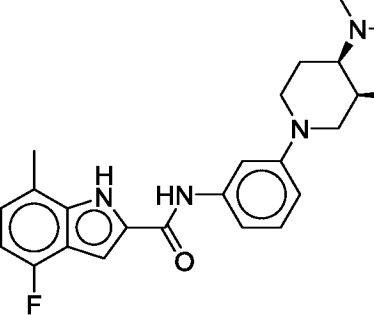
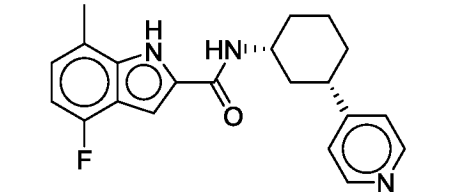
268		881	
269		882	
270		883	
271		884	
272		885	

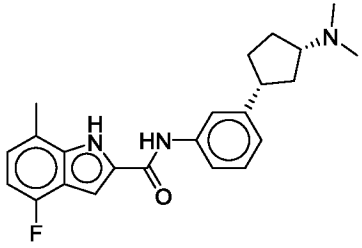
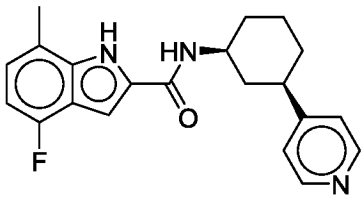
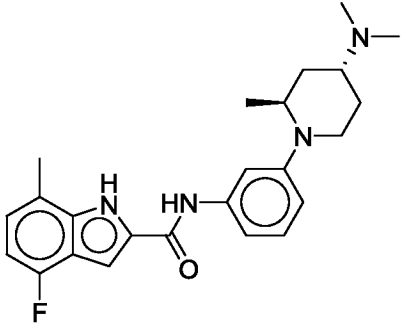
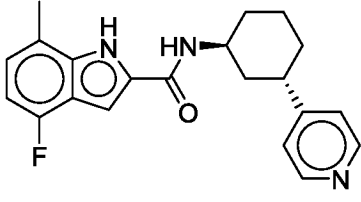
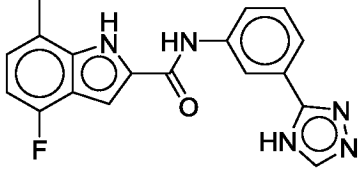
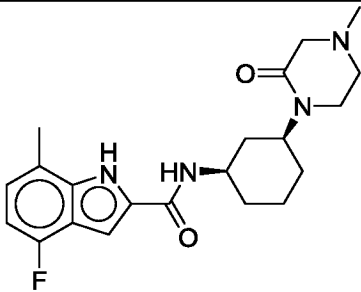
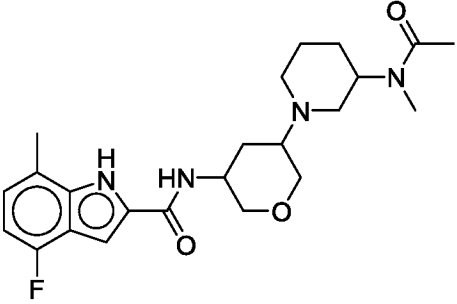
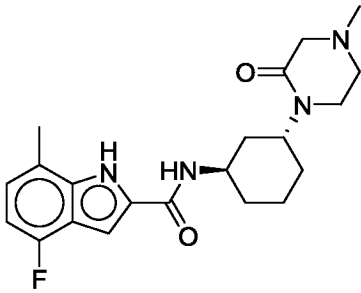
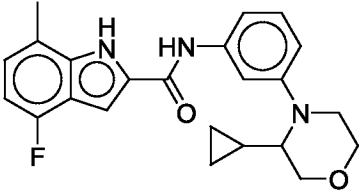
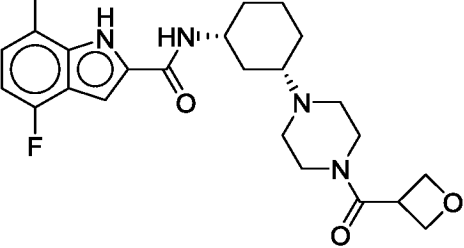
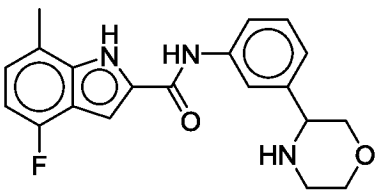
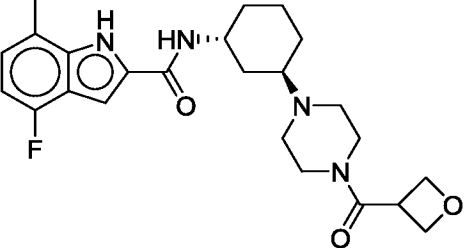
273		886	
274		887	
276		888	
277		889	
278		890	

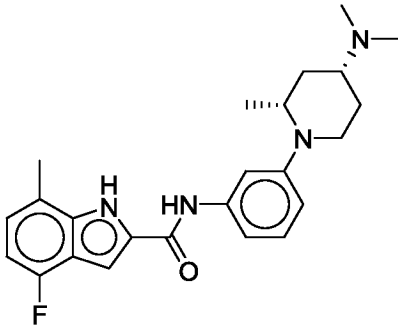
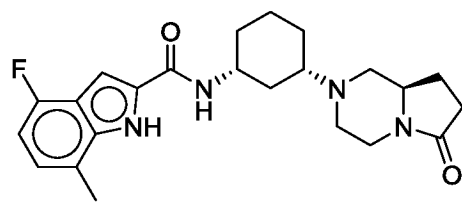
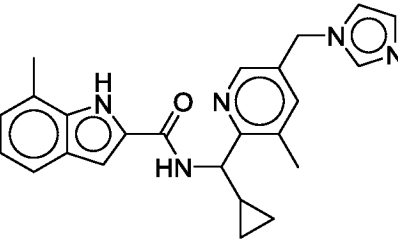
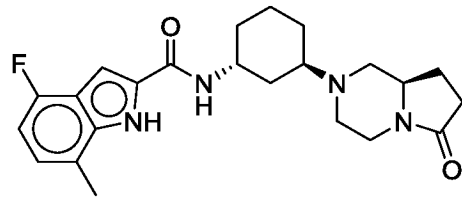
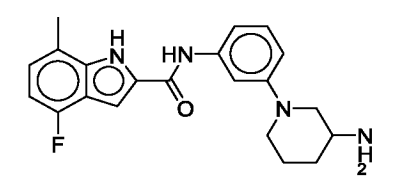
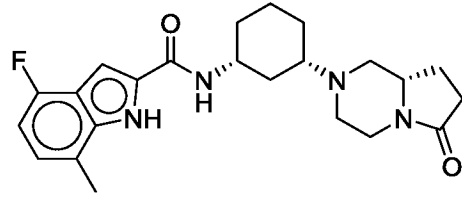
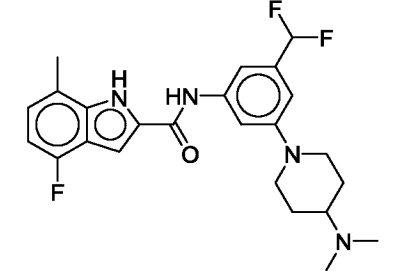
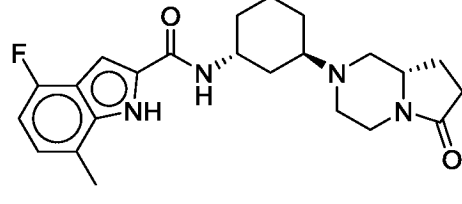
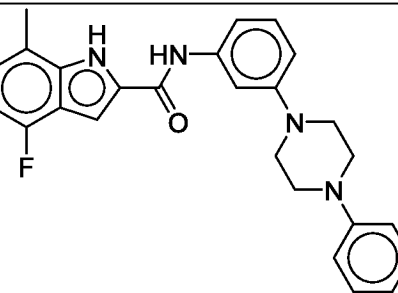
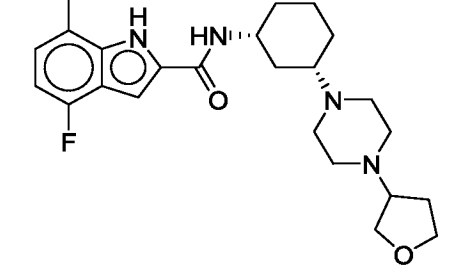
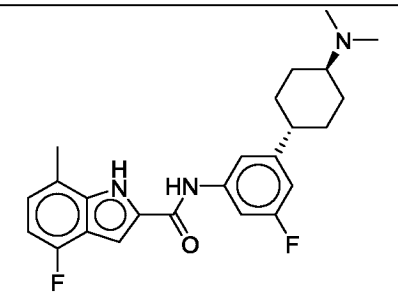
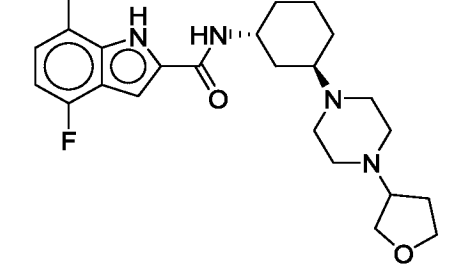
279		891	
280		892	
281		893	
282		894	
283		895	

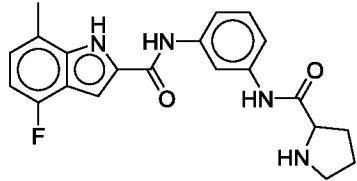
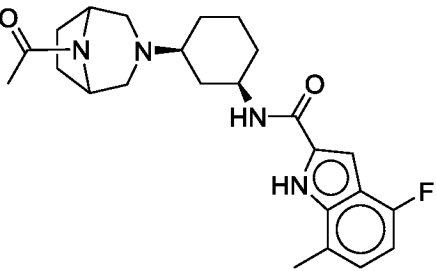
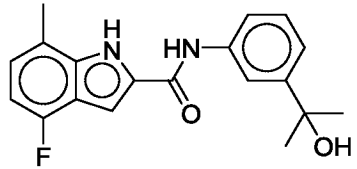
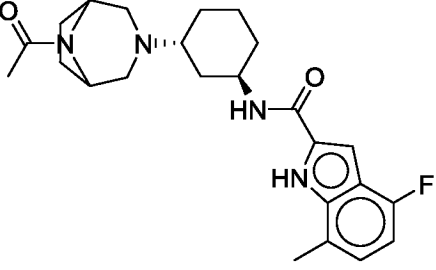
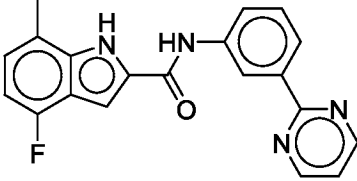
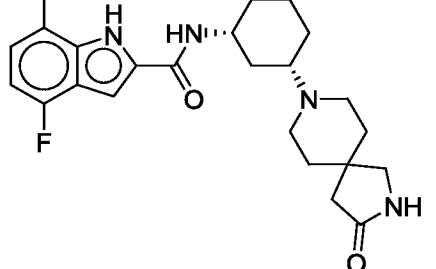
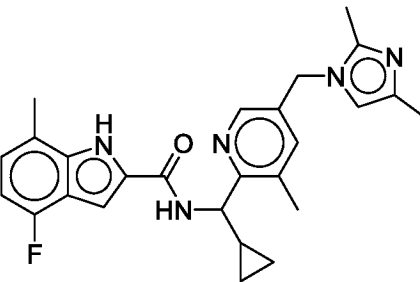
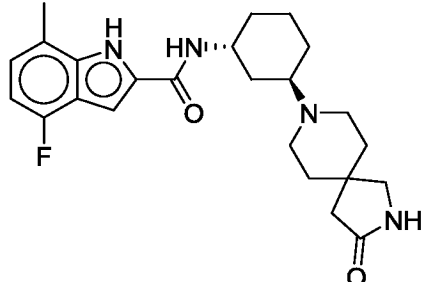
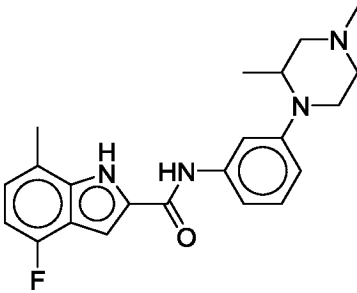
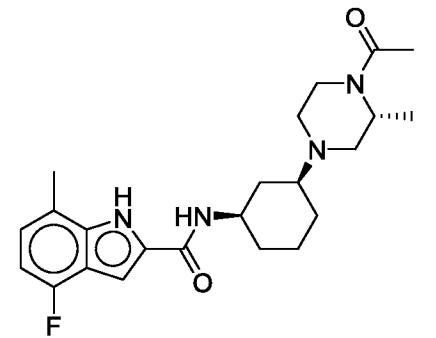
284		896	
285		897	
286		898	
287		899	
288		900	
289		901	

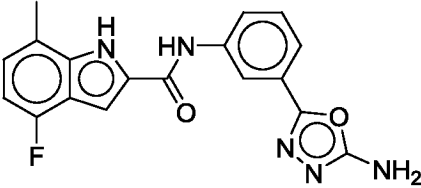
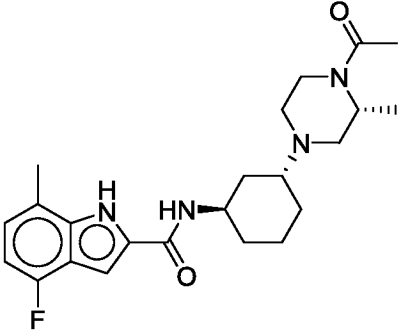
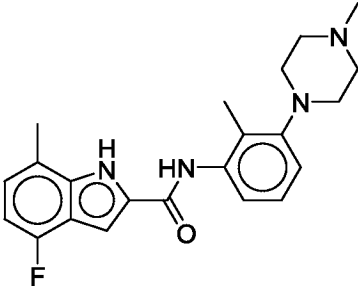
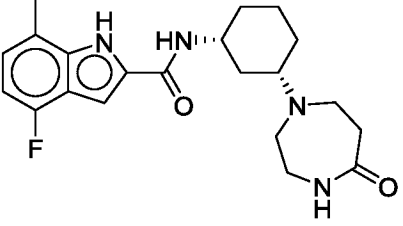
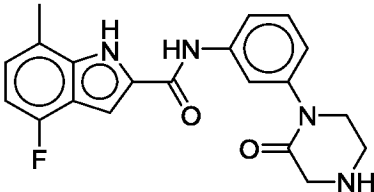
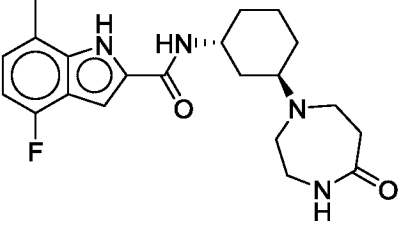
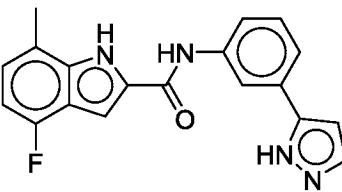
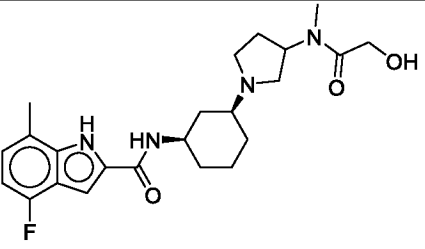
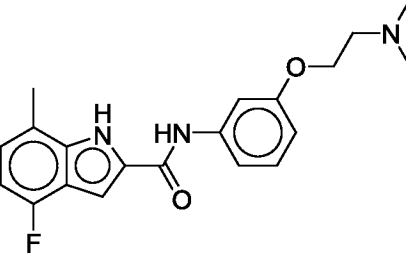
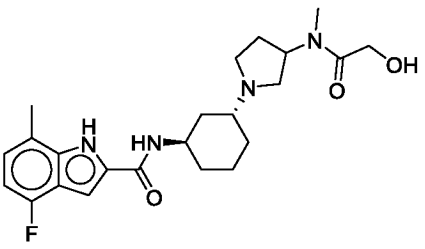
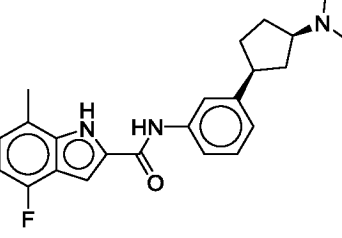
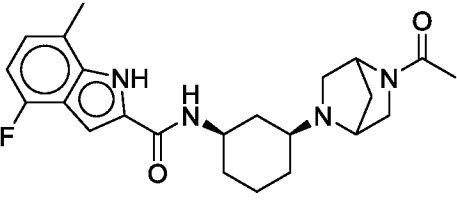
290		902	
291		903	
292		904	
293		905	
294		906	
295		907	

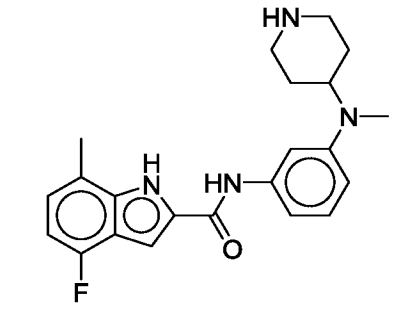
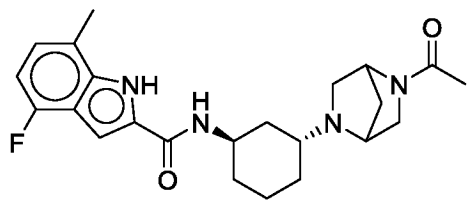
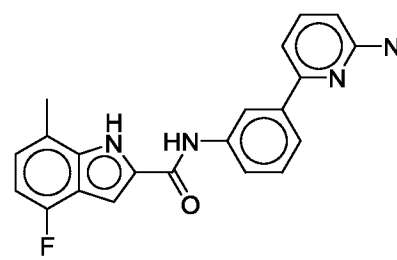
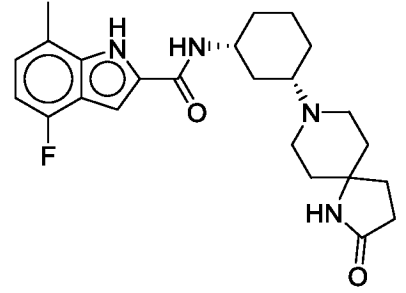
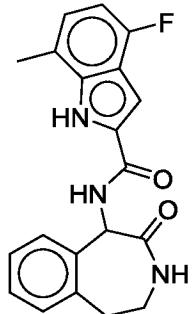
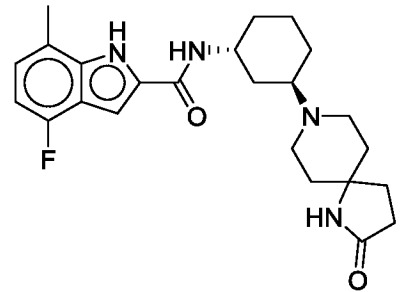
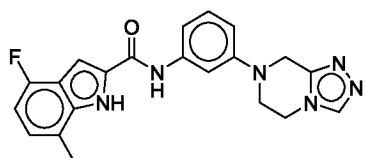
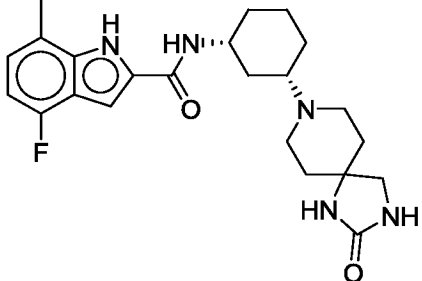
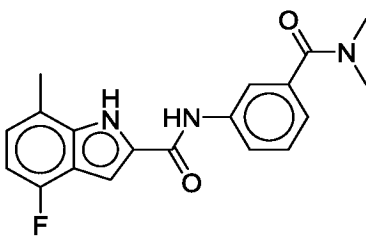
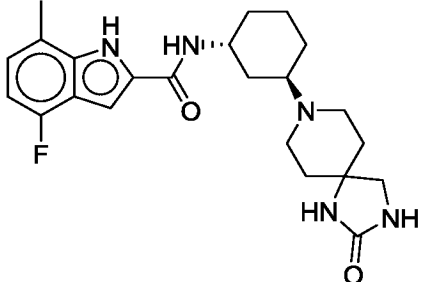
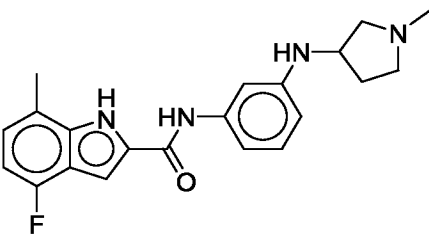
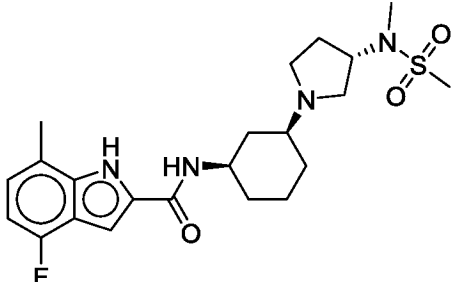
296		908	
297		909	
298		910	
299		911	
300		912	
301		913	

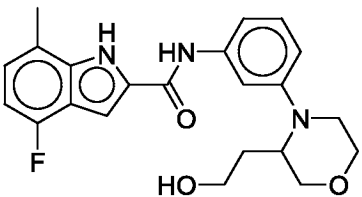
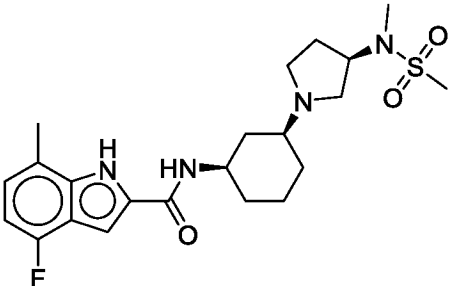
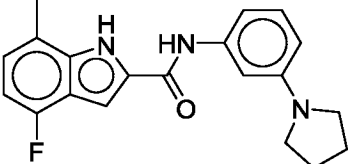
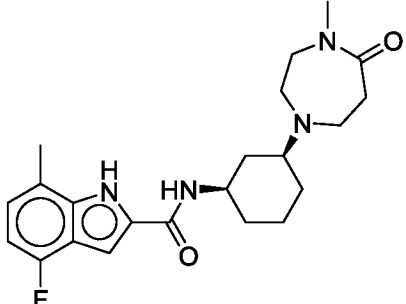
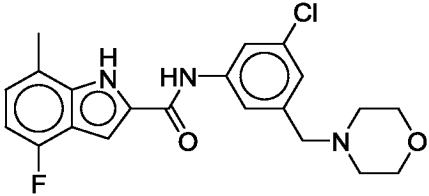
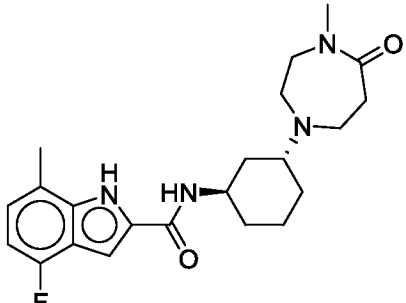
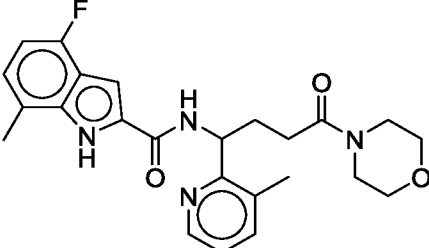
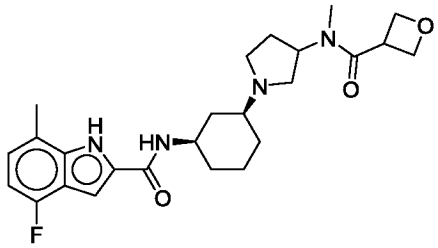
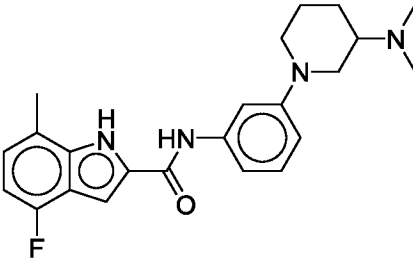
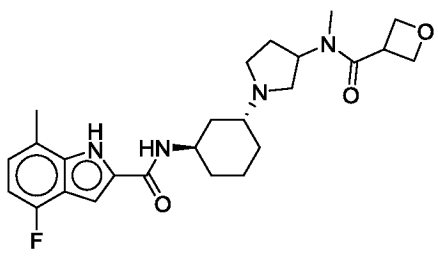
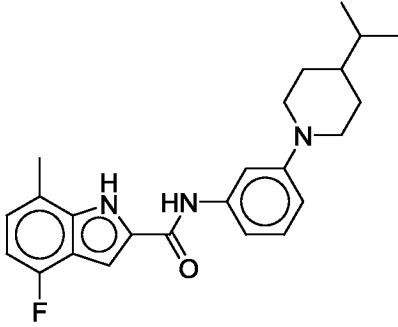
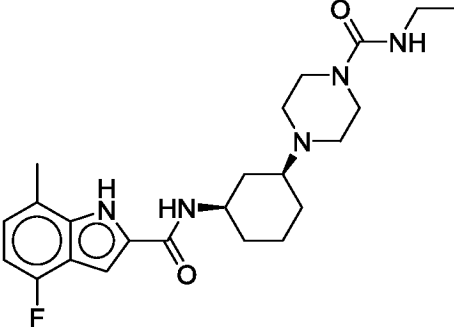
302		914	
303		915	
304		916	
305		917	
306		918	
307		919	

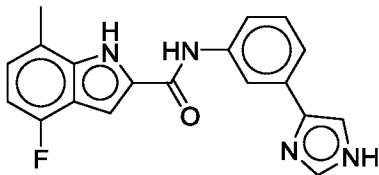
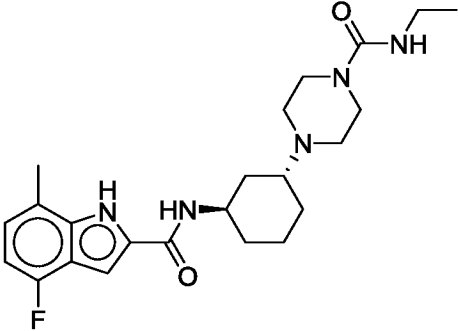
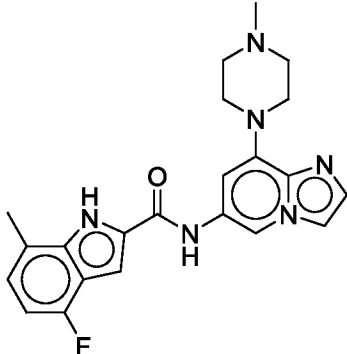
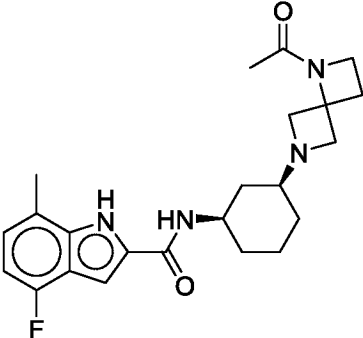
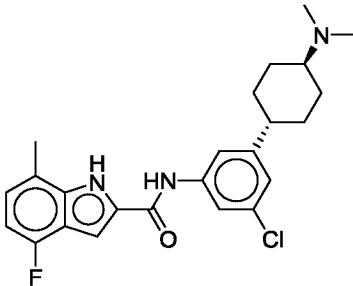
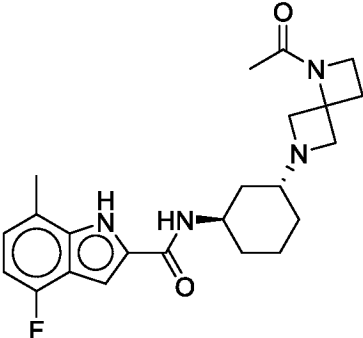
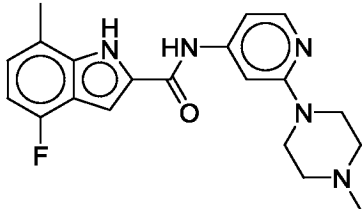
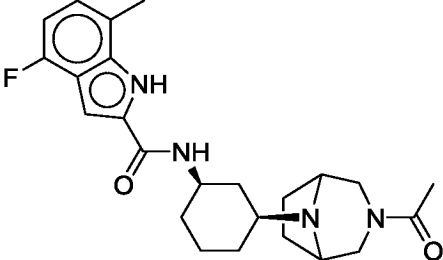
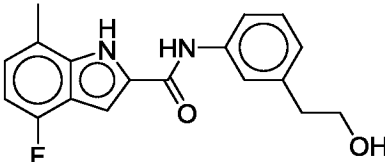
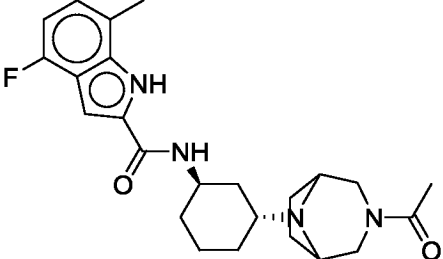
308		920	
309		921	
310		922	
311		923	
312		924	
313		925	

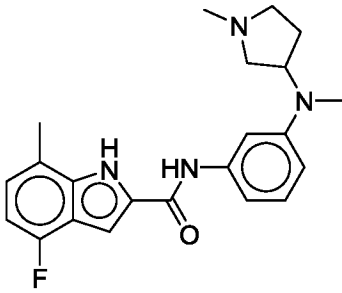
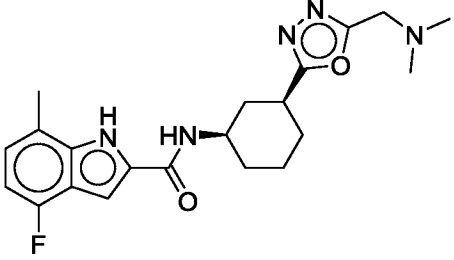
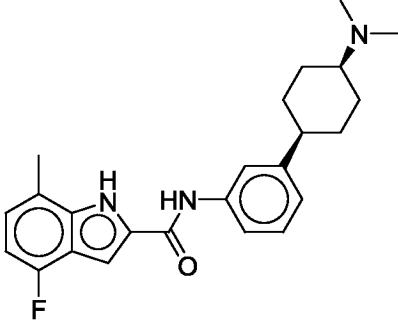
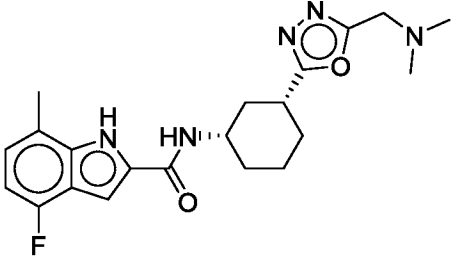
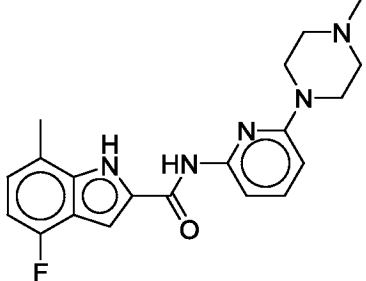
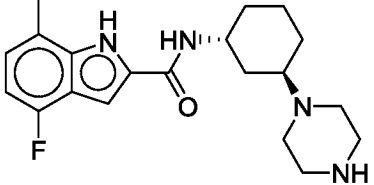
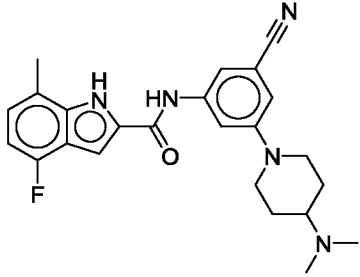
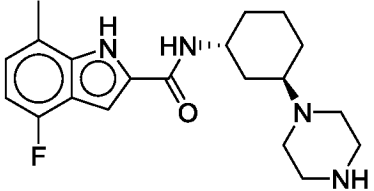
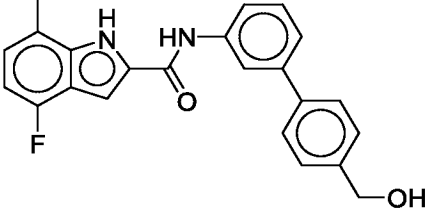
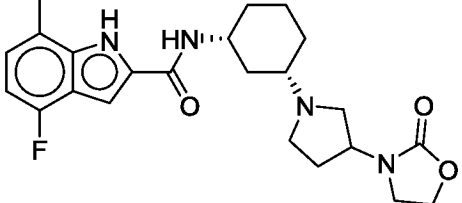
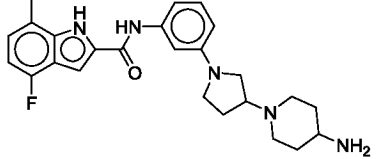
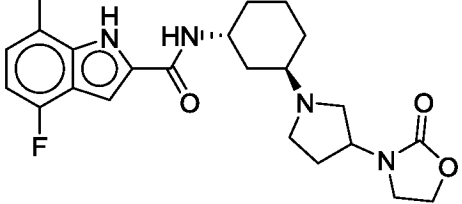
314		926	
315		927	
316		928	
317		929	
318		930	

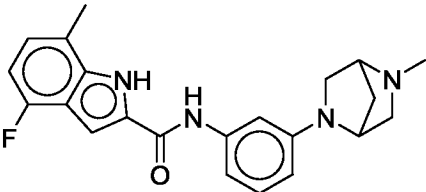
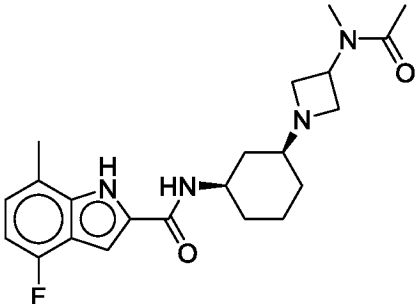
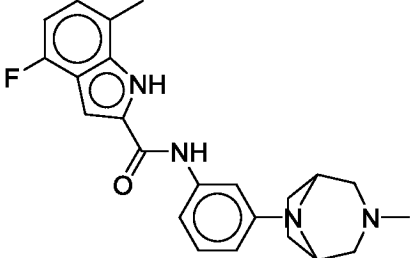
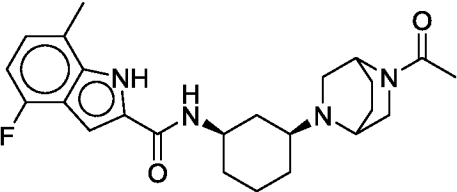
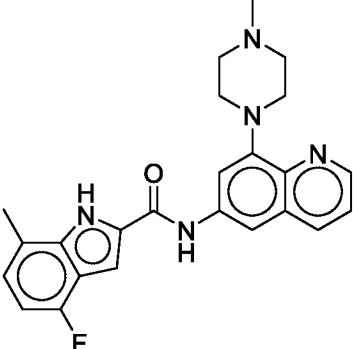
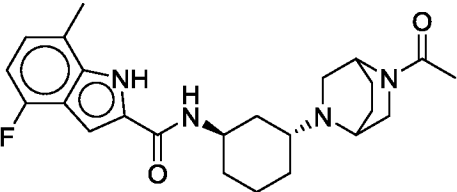
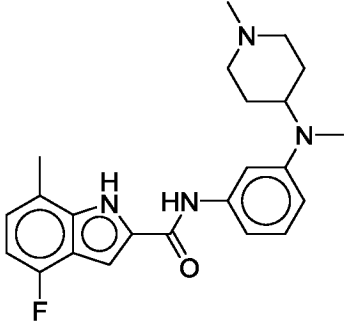
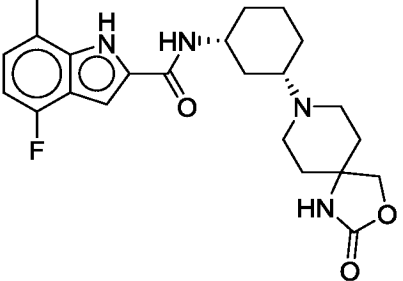
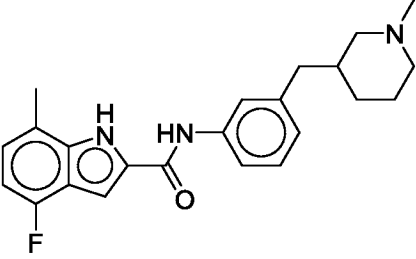
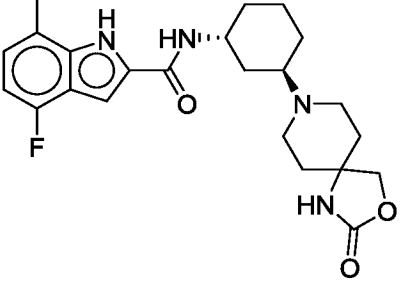
319		931	
320		932	
321		933	
322		934	
323		935	
324		936	

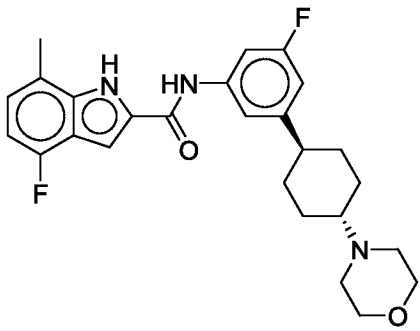
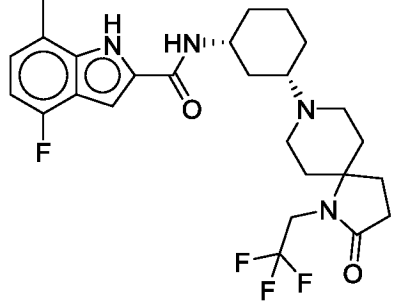
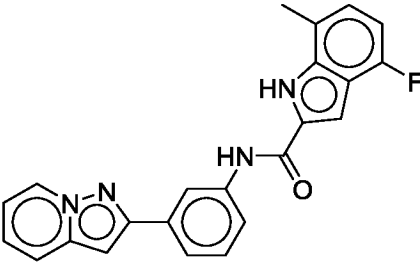
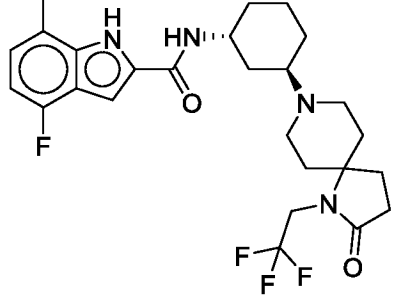
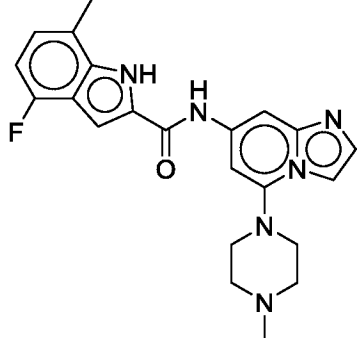
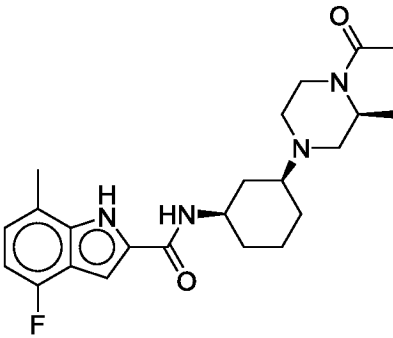
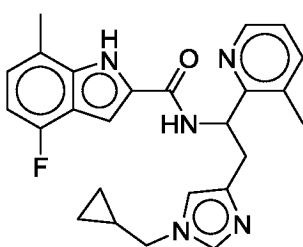
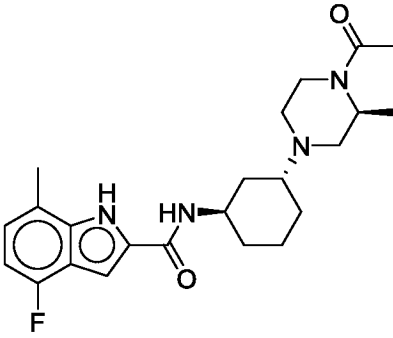
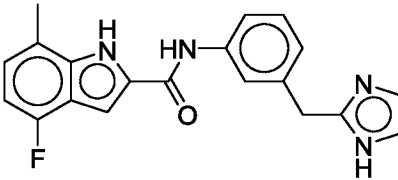
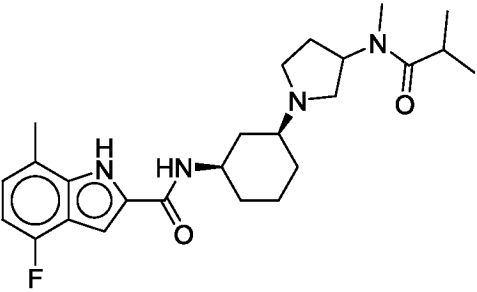
325		937	
326		938	
327		939	
328		940	
329		941	
330		942	

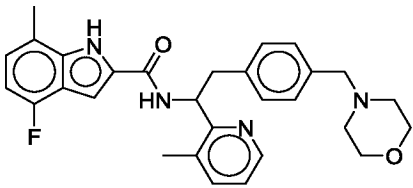
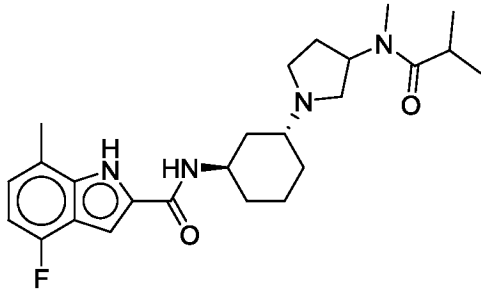
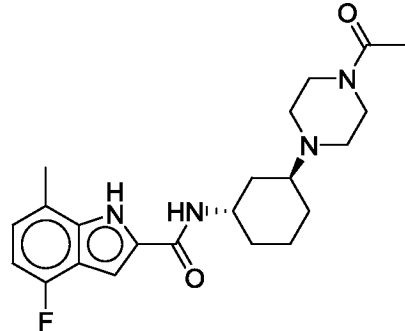
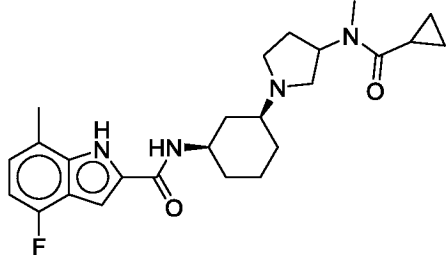
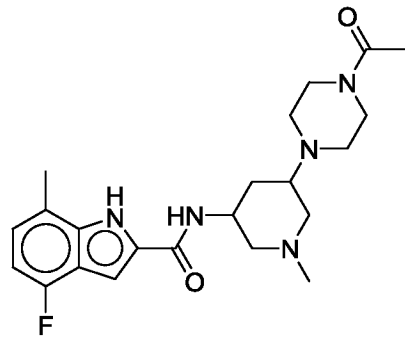
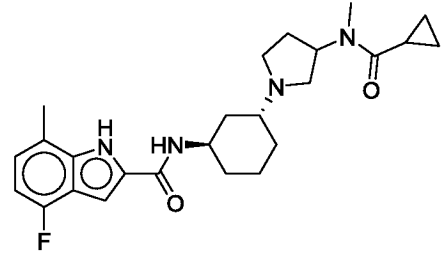
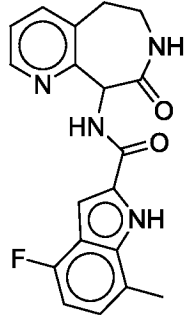
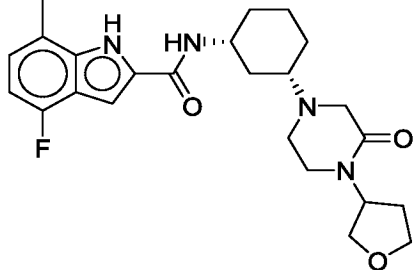
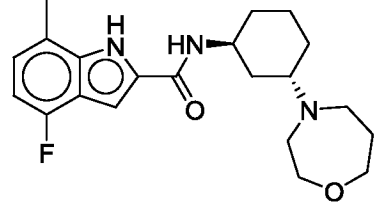
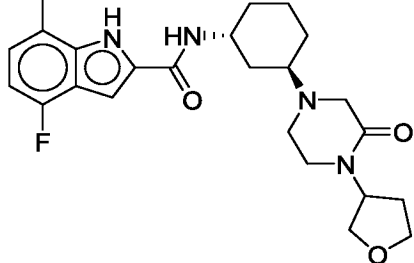
331		943	
332		944	
333		945	
334		946	
335		947	
336		948	

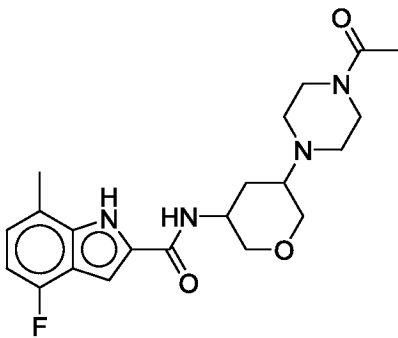
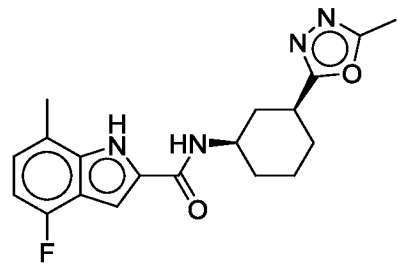
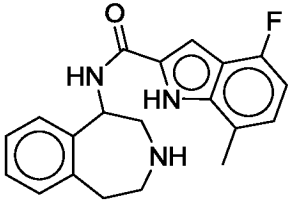
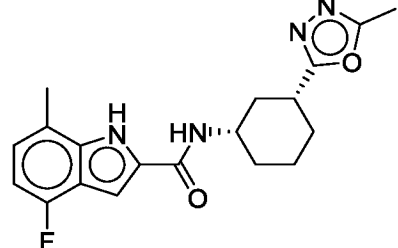
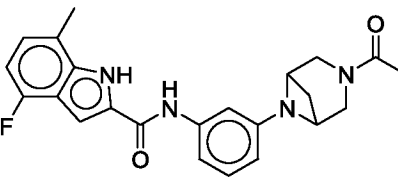
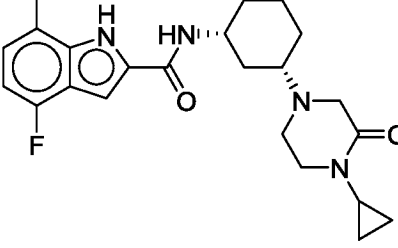
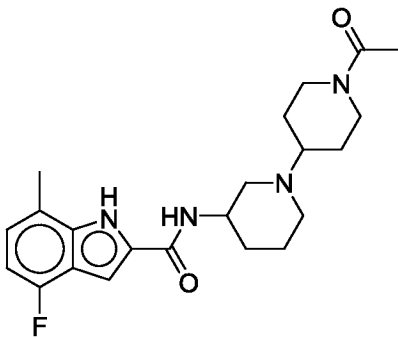
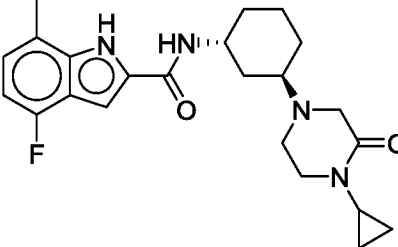
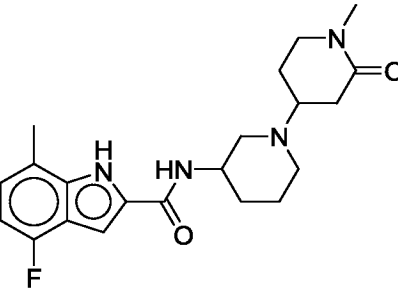
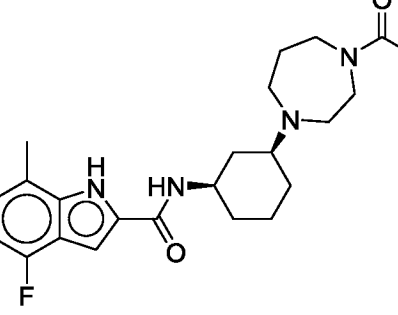
337		949	
338		950	
339		951	
340		952	
341		953	

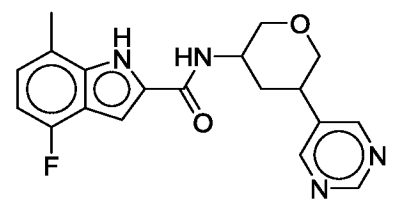
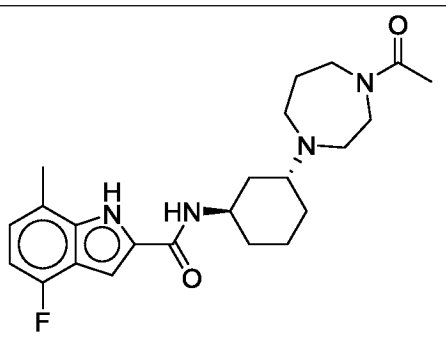
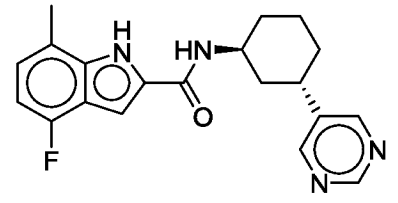
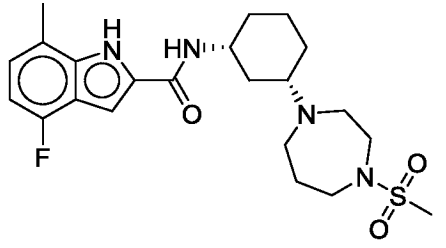
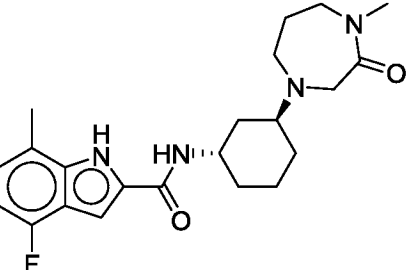
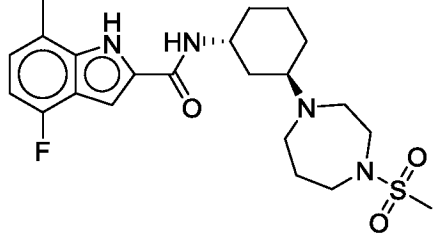
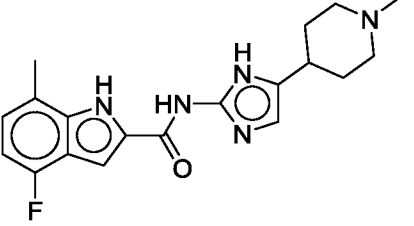
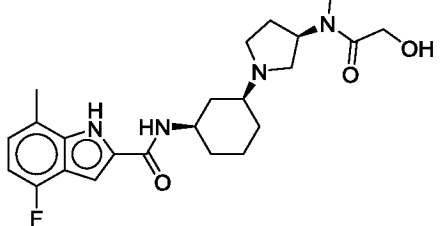
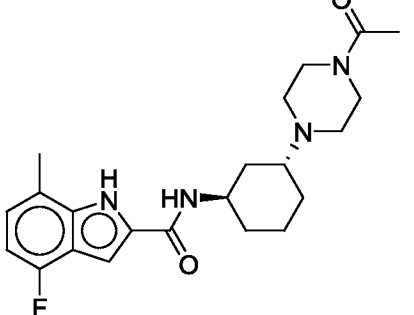
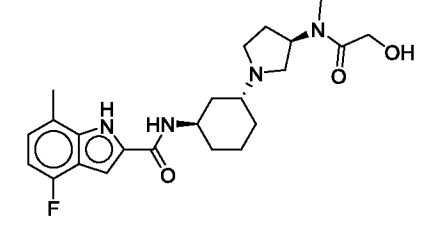
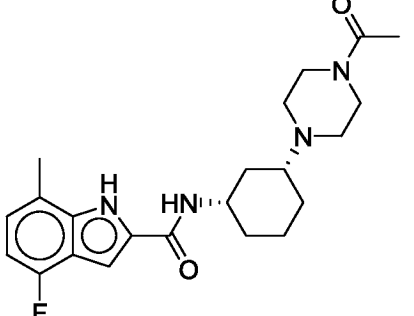
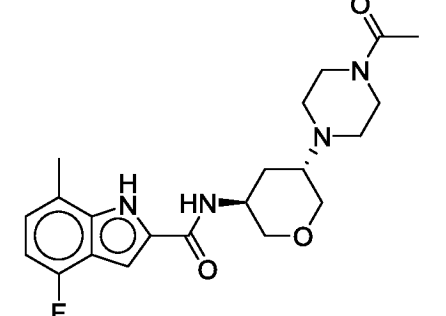
342		954	
343		955	
344		956	
345		957	
346		958	
347		959	

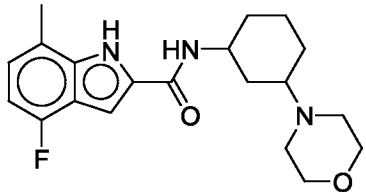
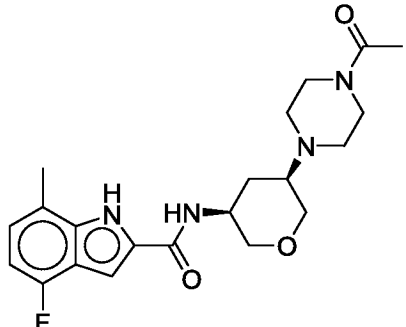
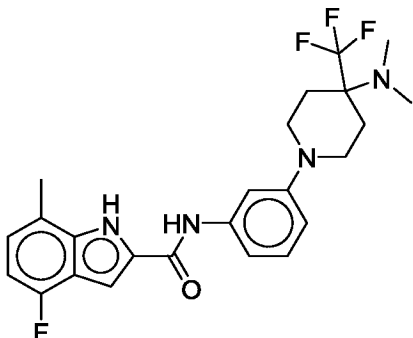
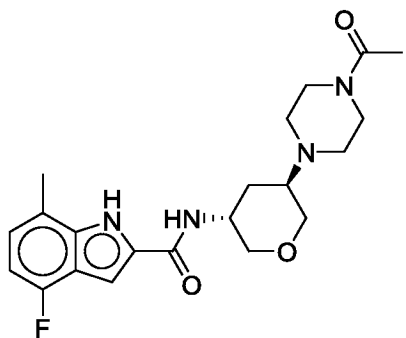
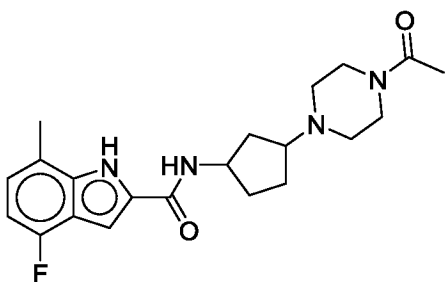
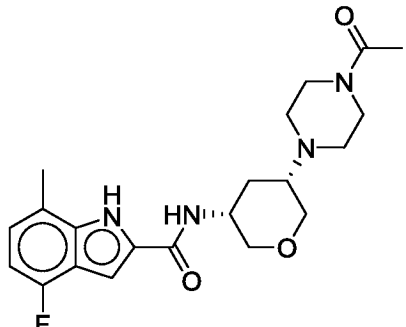
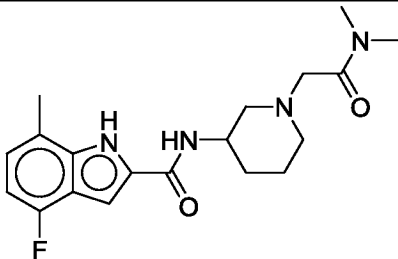
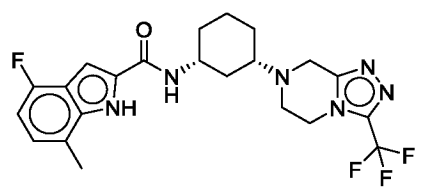
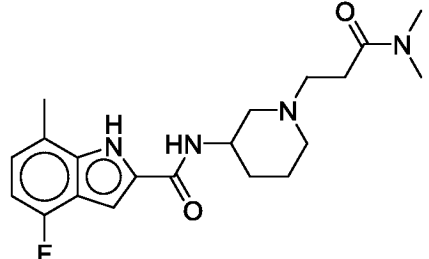
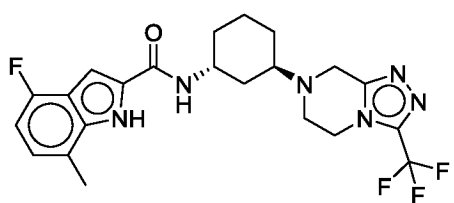
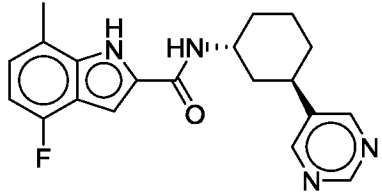
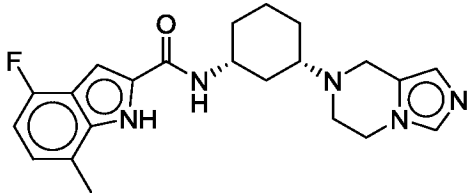
348		960	
349		961	
350		962	
351		963	
352		964	

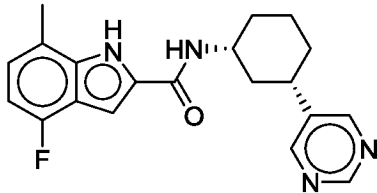
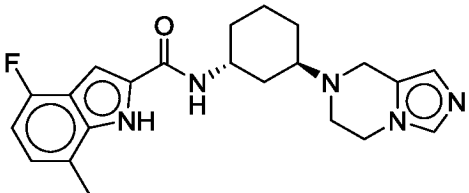
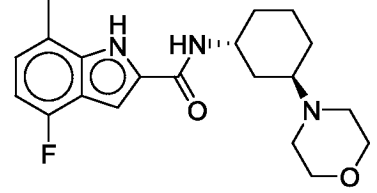
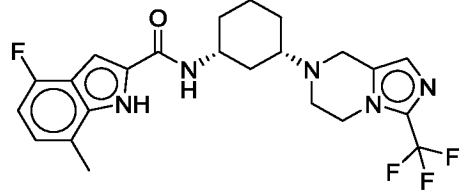
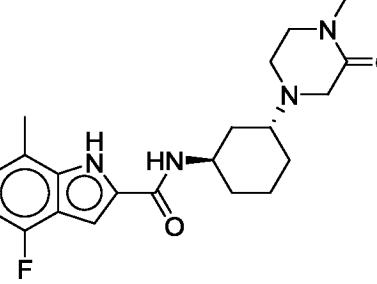
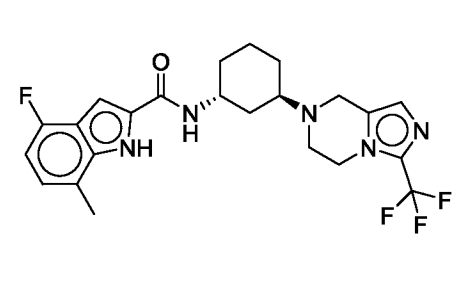
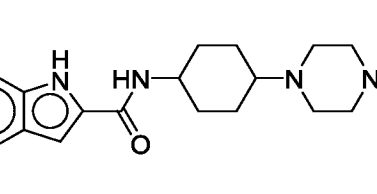
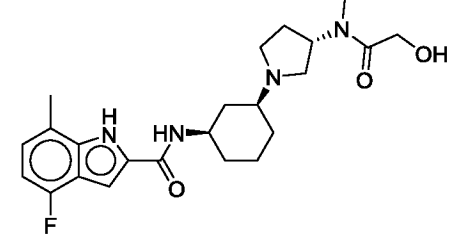
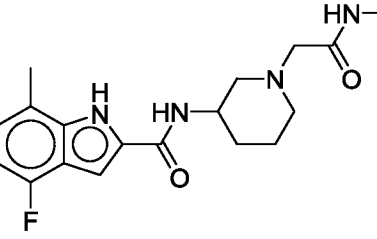
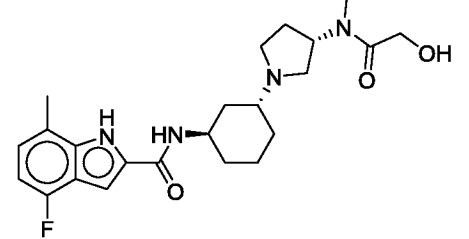
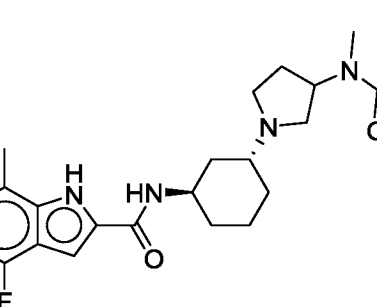
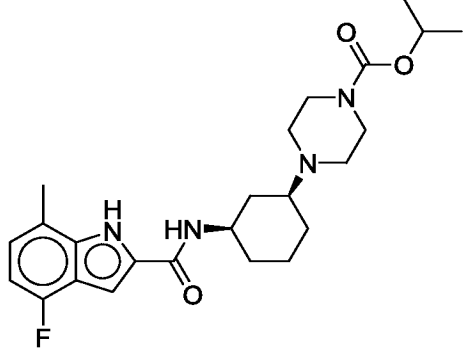
353		965	
354		966	
355		967	
356		968	
357		969	

358		970	
359		971	
360		972	
361		973	
362		974	

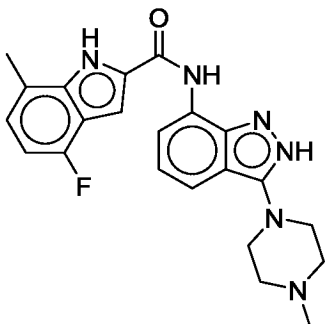
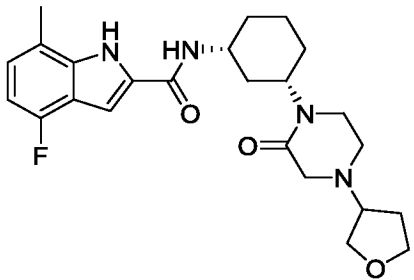
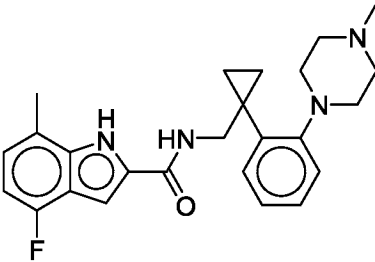
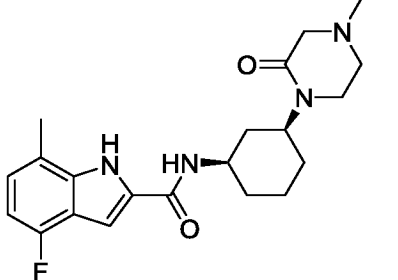
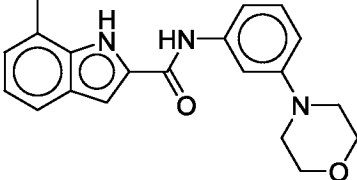
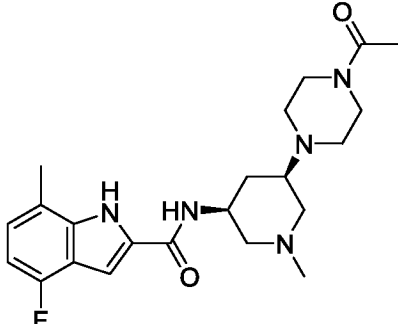
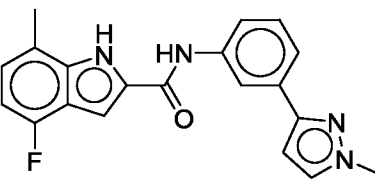
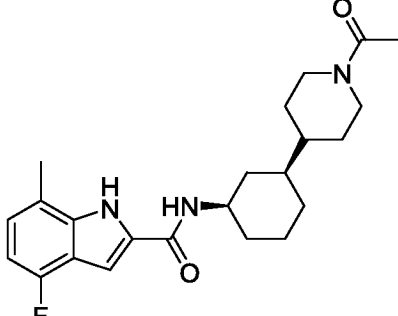
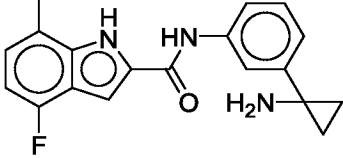
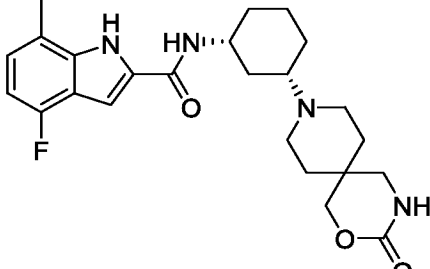
363		975	
364		976	
365		977	
366		978	
367		979	

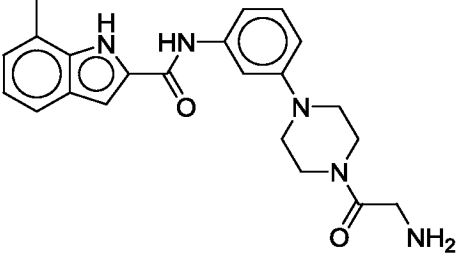
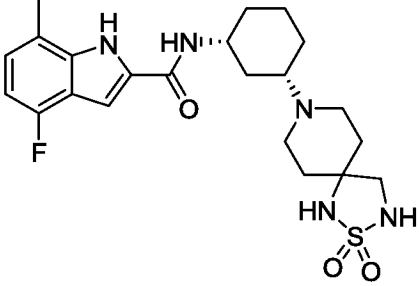
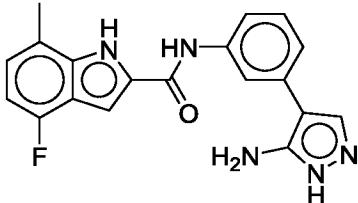
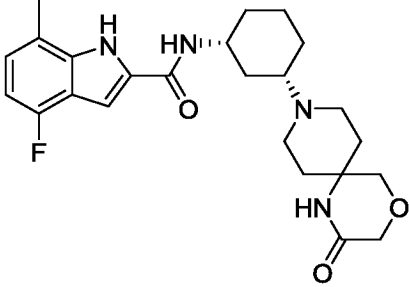
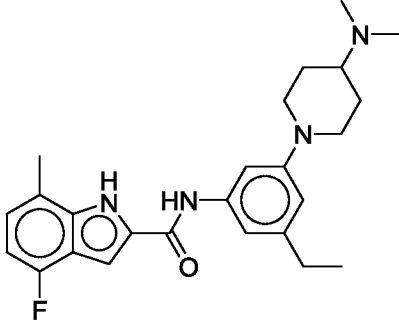
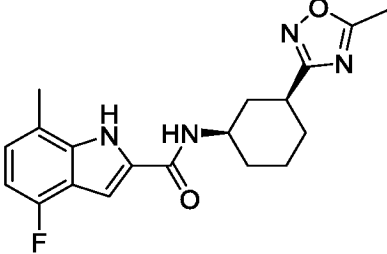
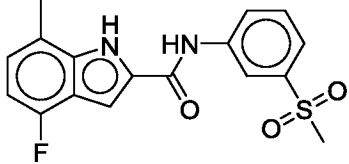
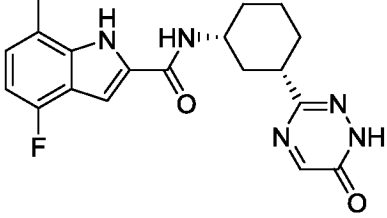
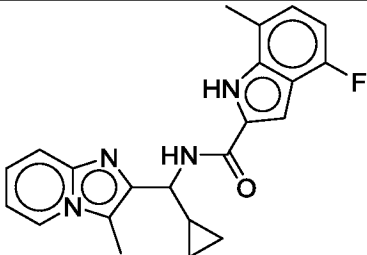
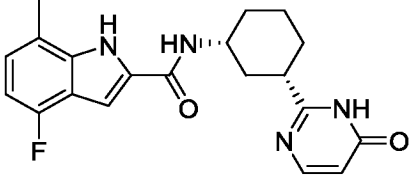
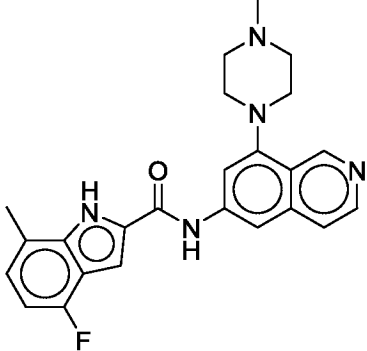
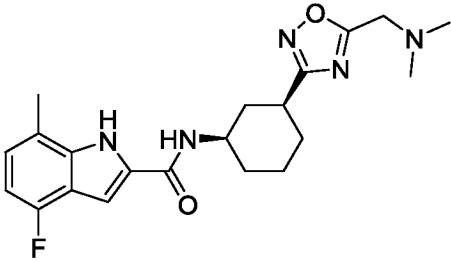
368		980	
369		981	
370		982	
371		983	
372		984	
373		985	

374		986	
375		987	
376		988	
377		989	
378		990	
379		991	

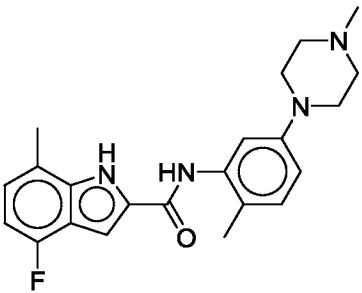
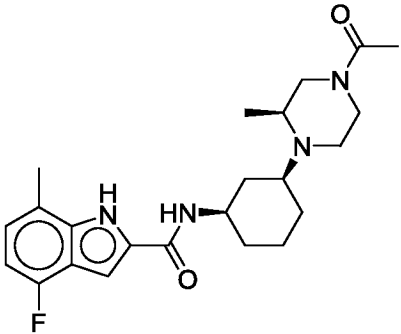
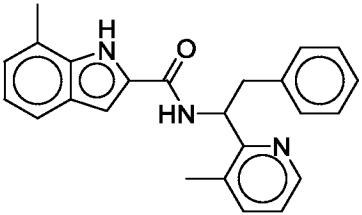
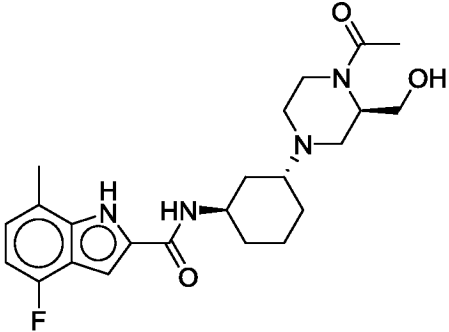
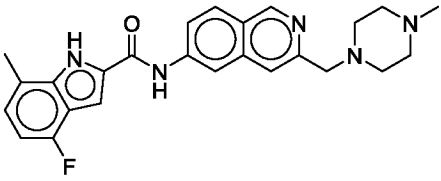
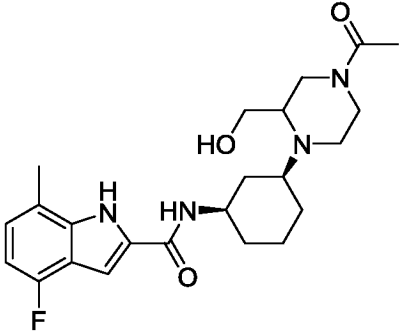
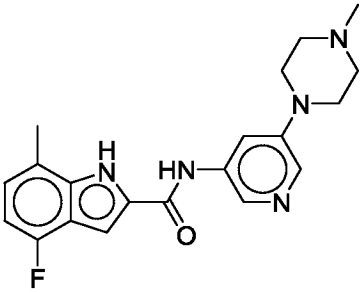
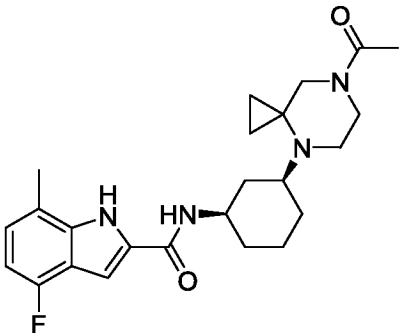
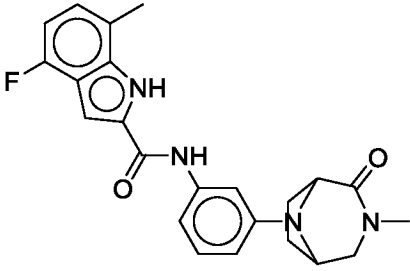
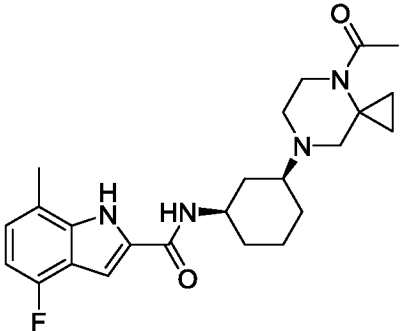
380		992	
381		993	
382		994	
383		995	
384		996	
385		997	

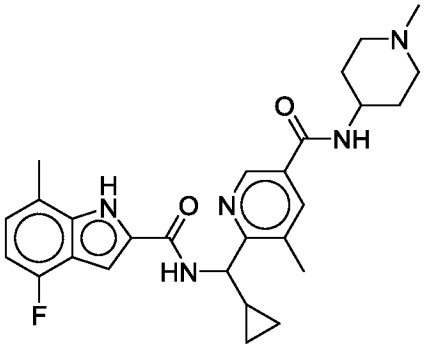
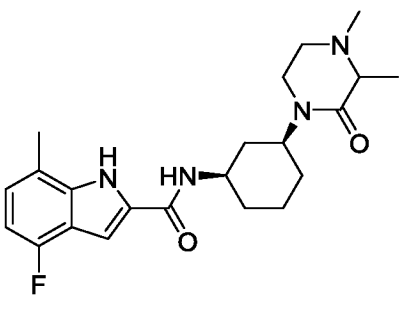
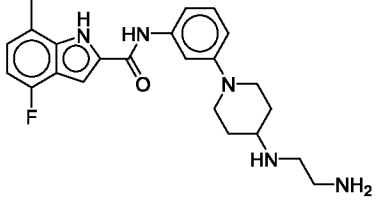
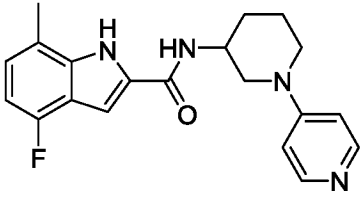
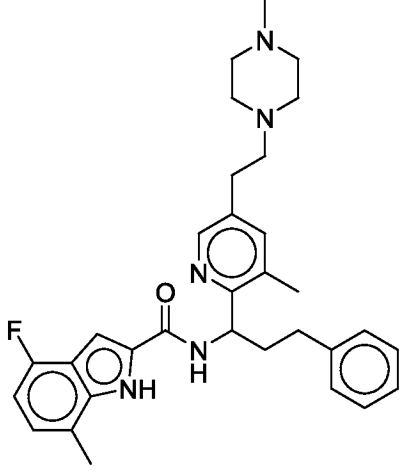
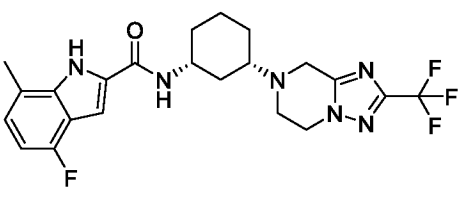
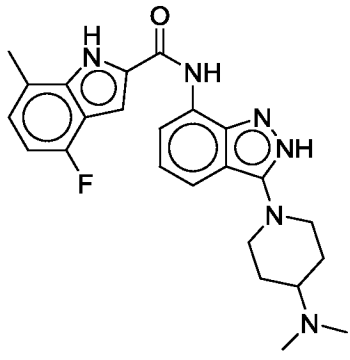
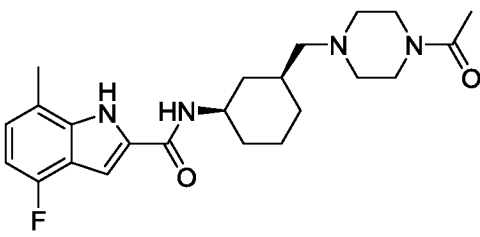
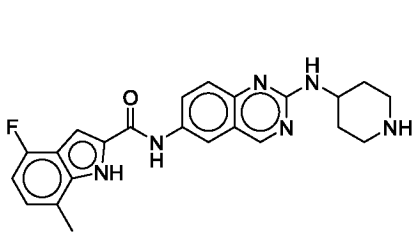
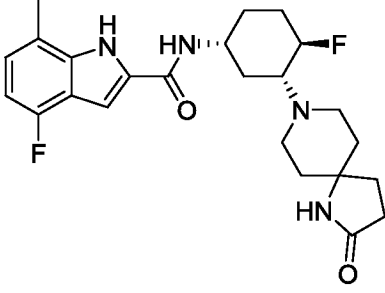
386		998	
387		999	
388		1000	
389		1002	
390		1003	

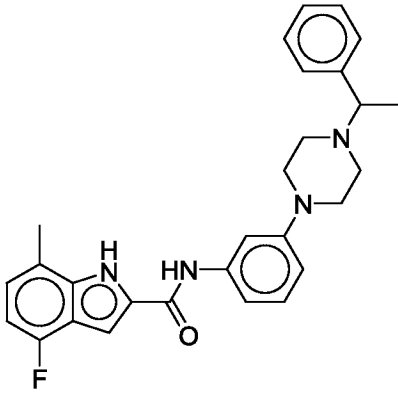
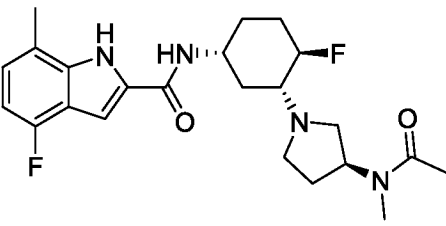
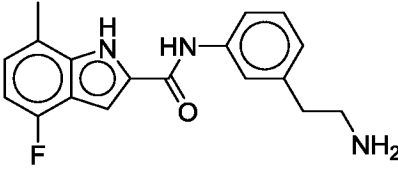
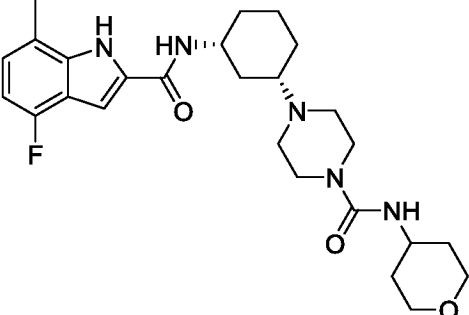
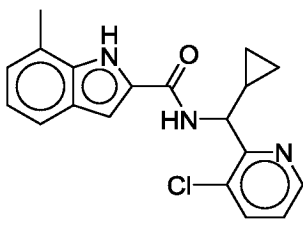
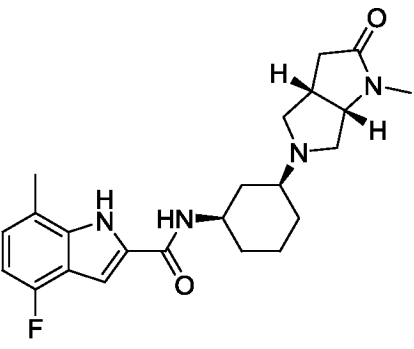
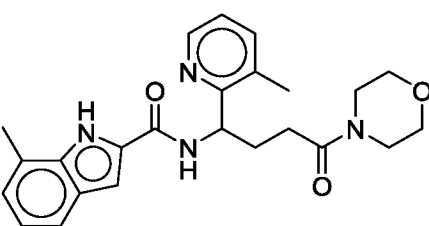
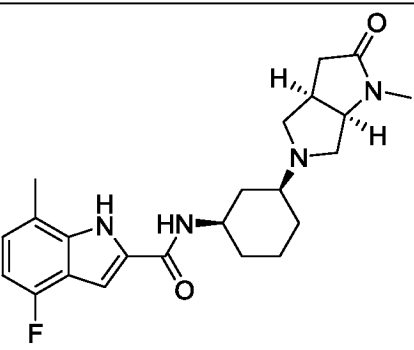
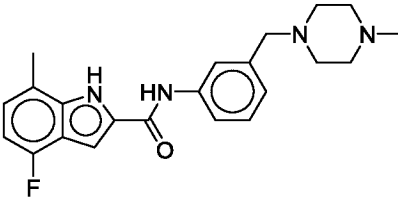
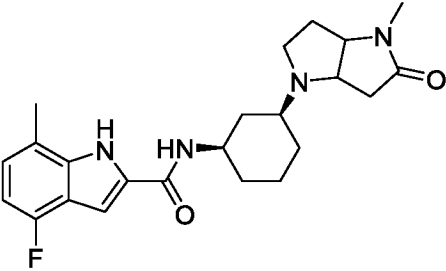
391		1004	
392		1005	
393		1006	
394		1007	
395		1008	

396		1009	
397		1010	
398		1011	
399		1012	
400		1013	
401		1014	

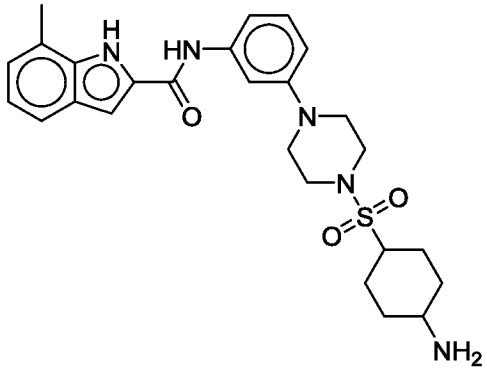
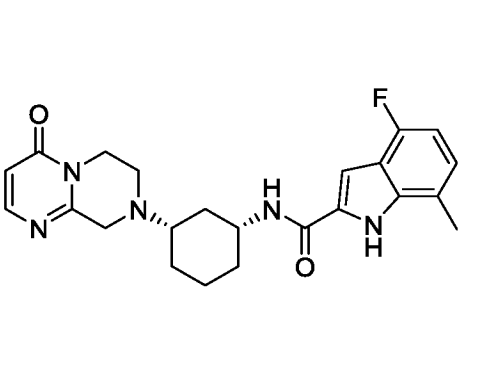
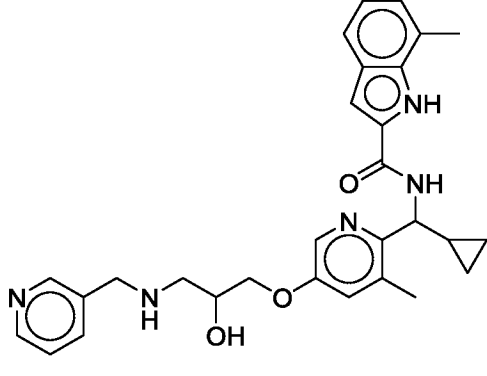
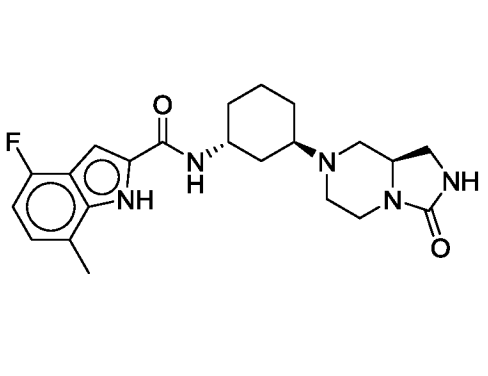
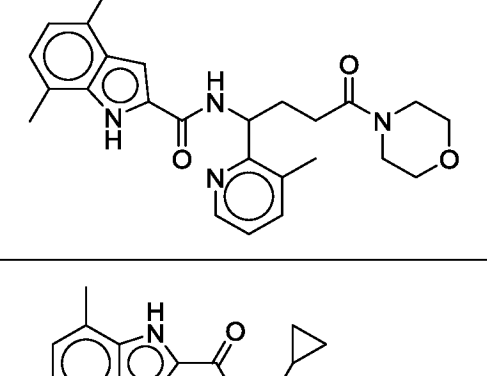
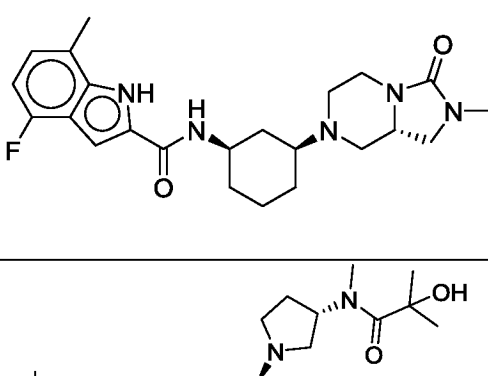
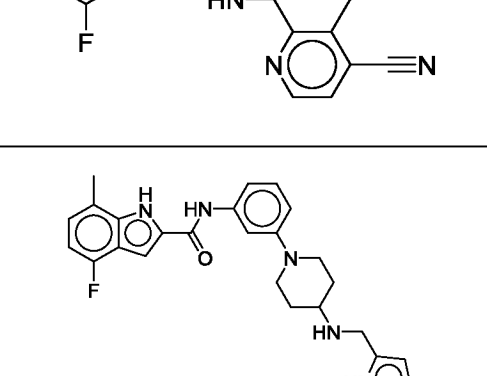
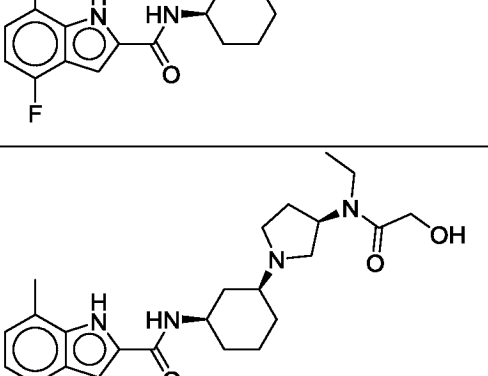
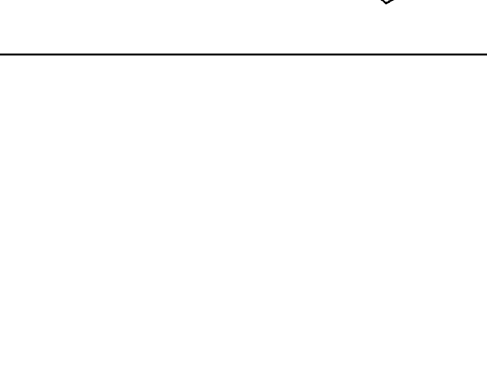
402		1015	
403		1016	
404		1017	
405		1018	
406		1020	

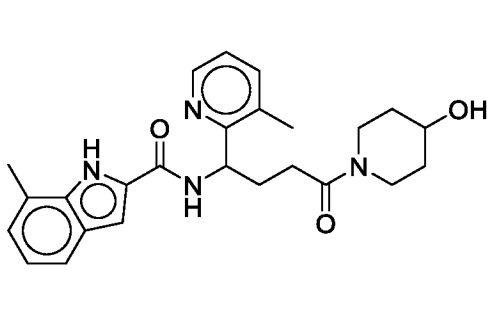
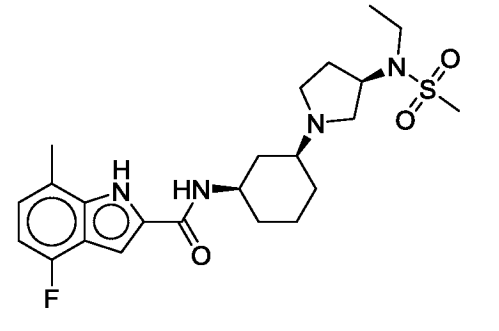
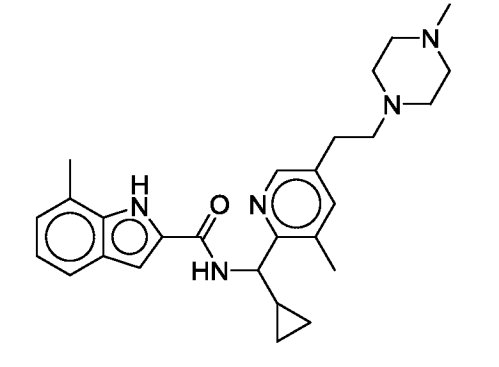
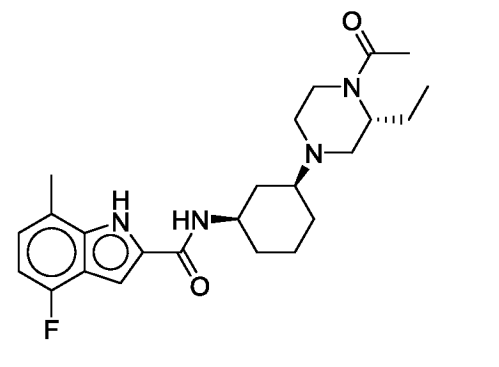
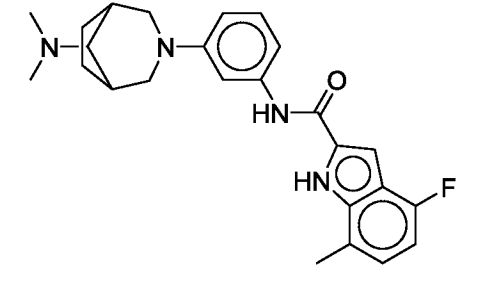
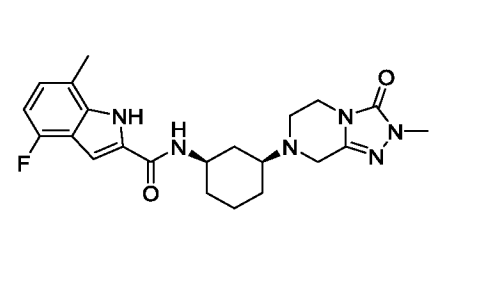
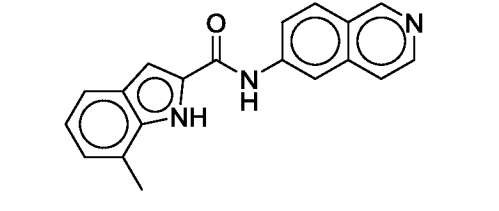
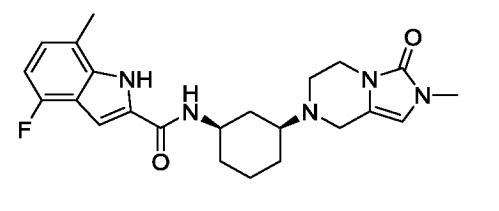
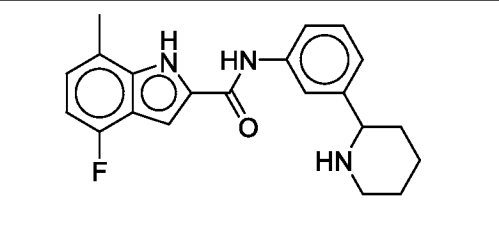
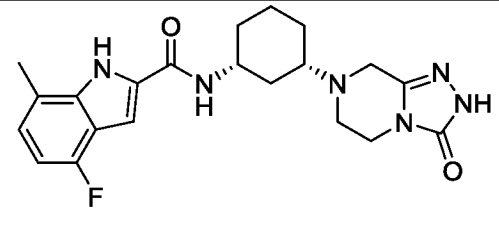
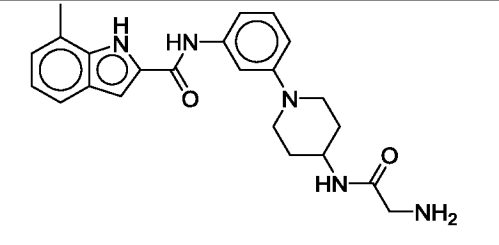
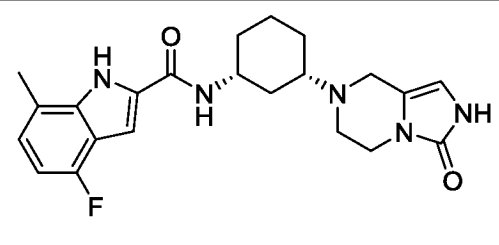
407		1021	
408		1022	
409		1023	
410		1024	
411		1025	

412		1026	
413		1027	
414		1031	
415		1032	
416		1035	

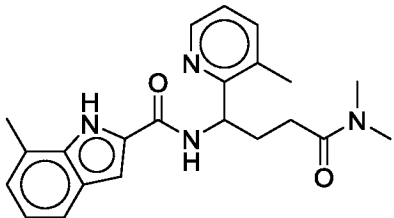
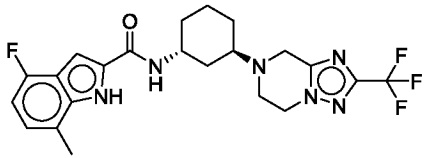
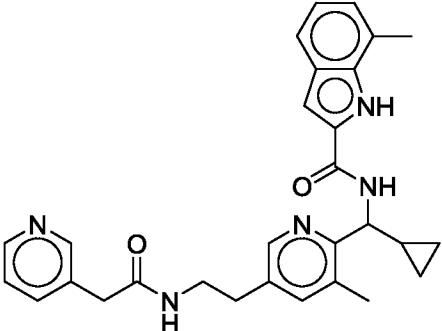
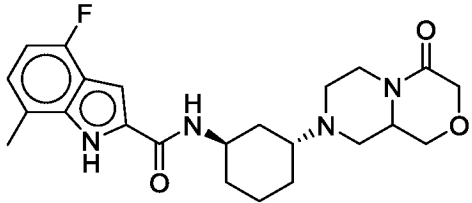
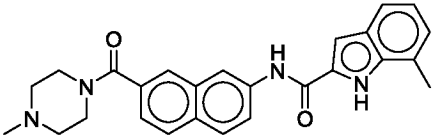
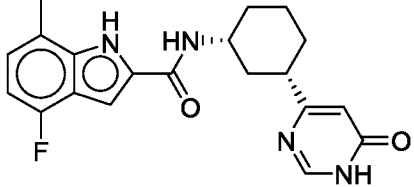
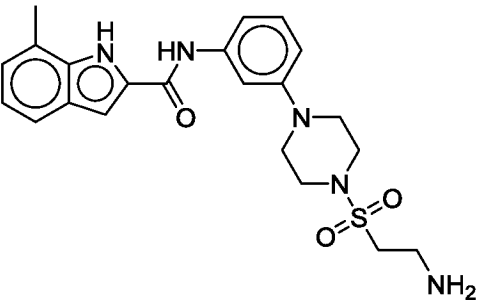
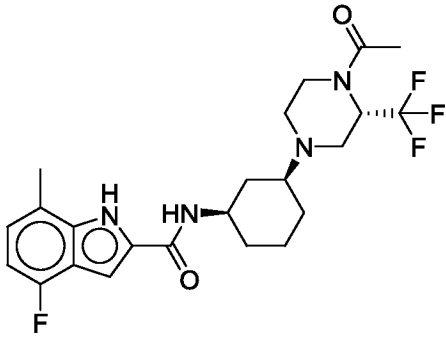
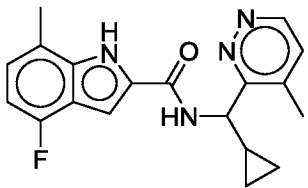
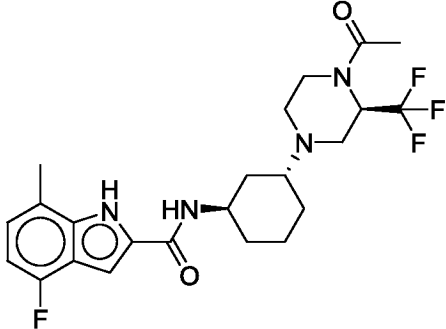
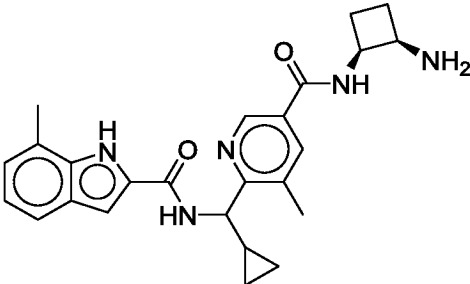
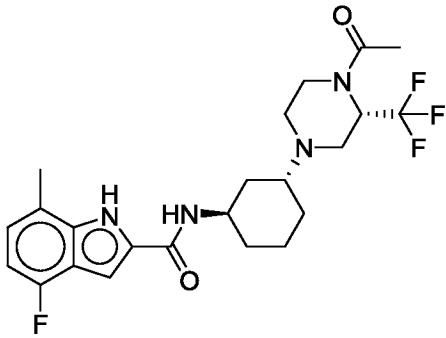
417		1036	
418		1037	
419		1038	
420		1039	
421		1040	

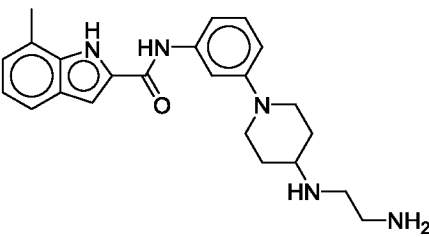
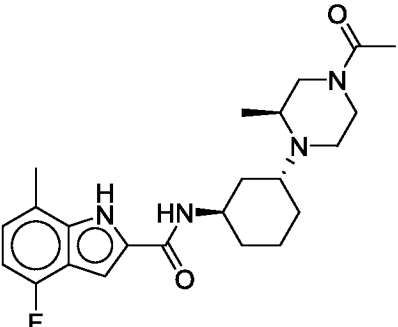
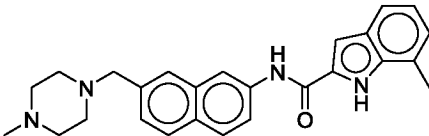
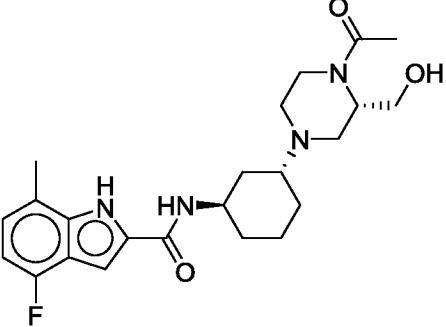
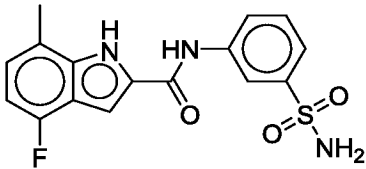
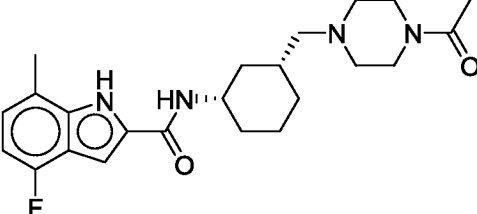
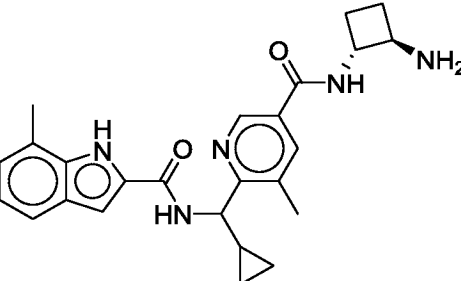
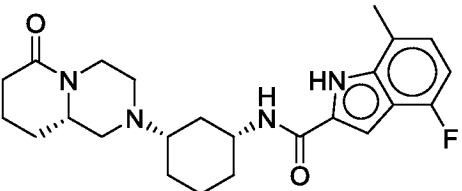
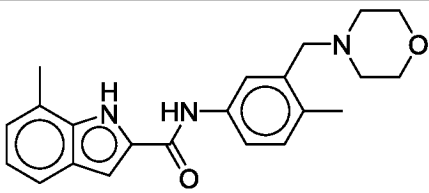
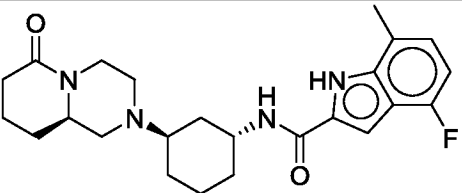
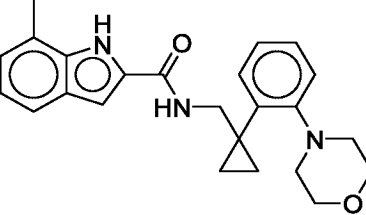
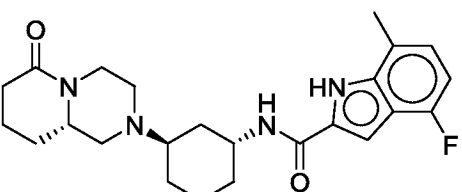
422		1042	
423		1043	
424		1044	
425		1045	
426		1046	
427		1047	
428		1048	

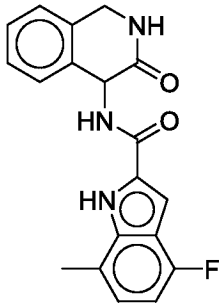
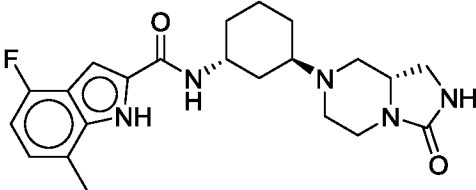
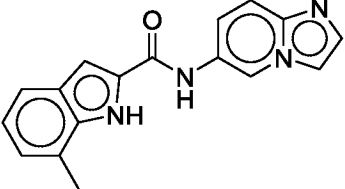
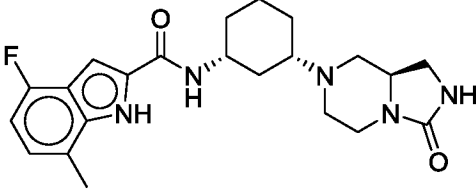
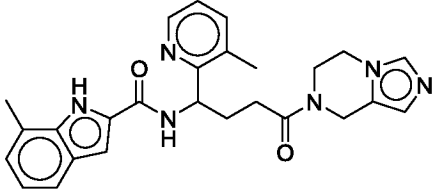
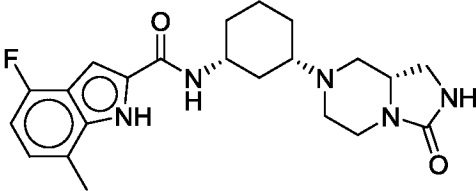
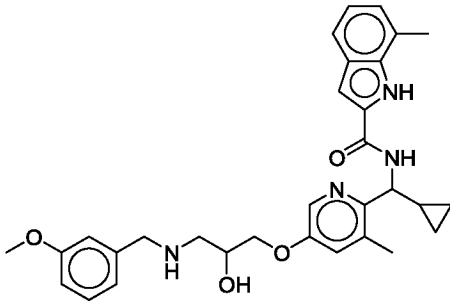
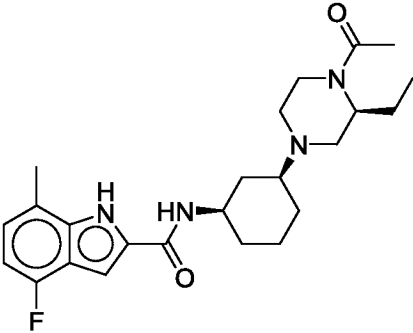
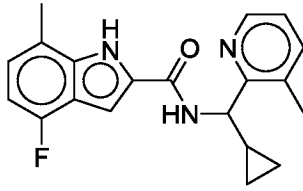
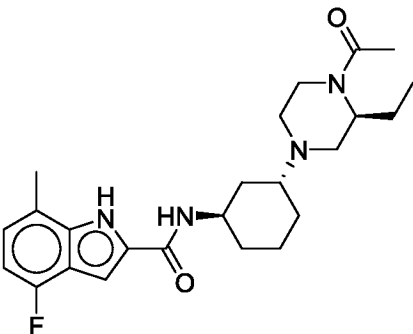
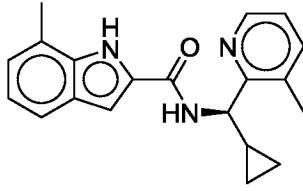
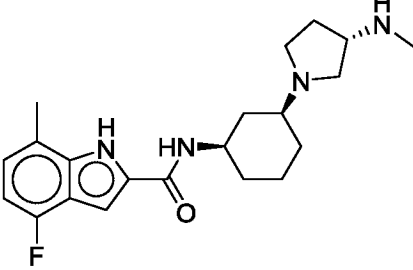
429		1049	
430		1050	
431		1051	
432		1052	
433		1053	

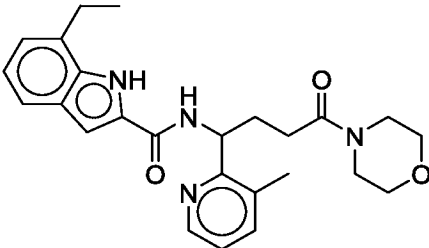
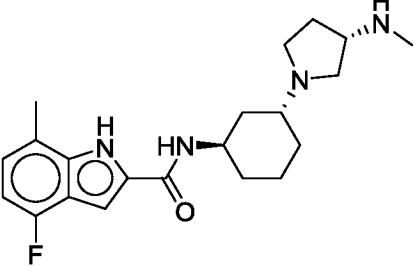
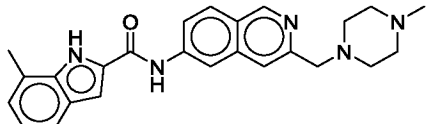
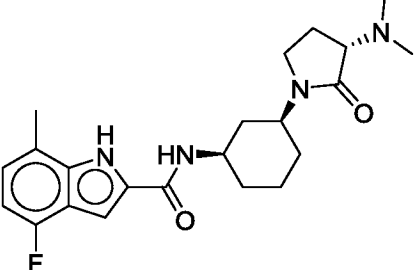
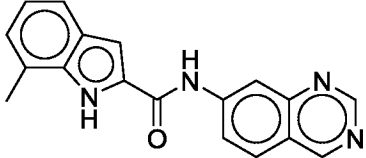
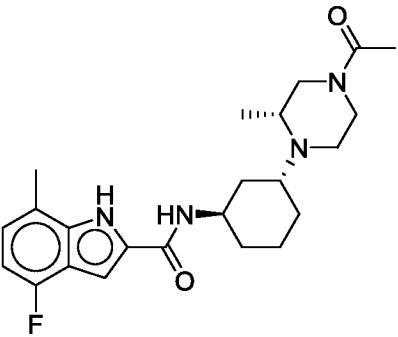
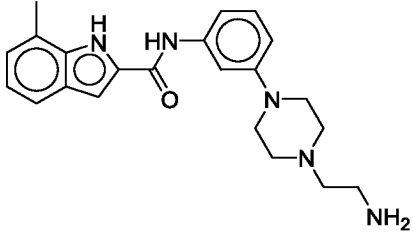
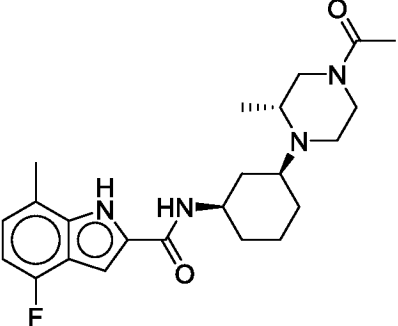
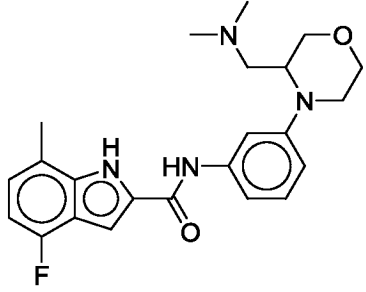
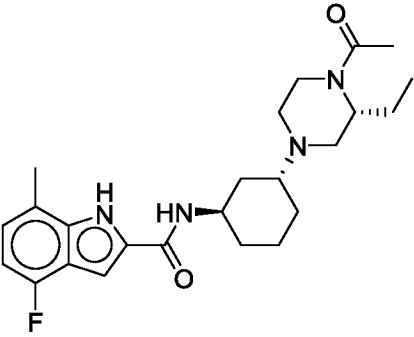
434		1054	
435		1055	
436		1056	
437		1057	
438		1058	
439		1059	

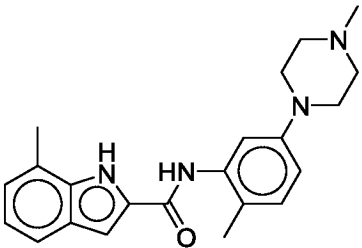
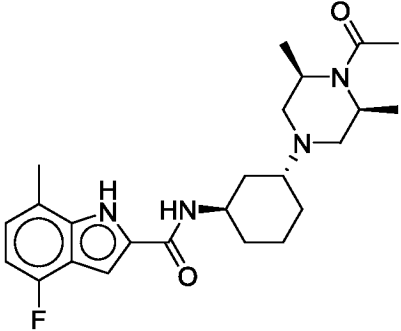
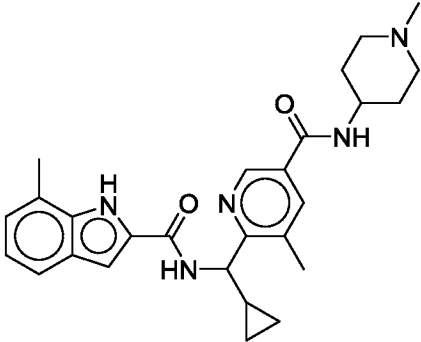
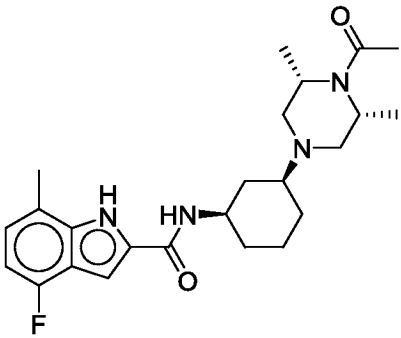
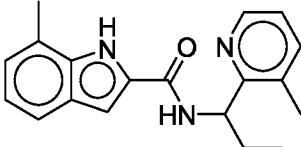
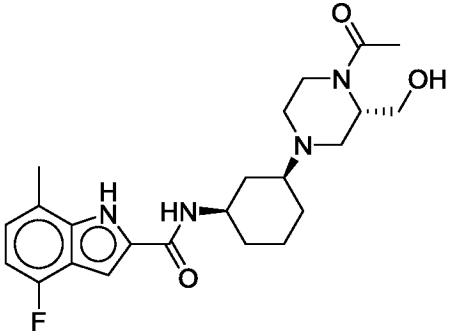
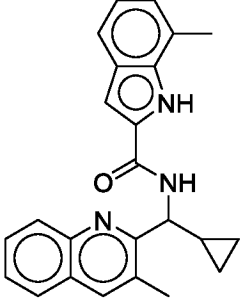
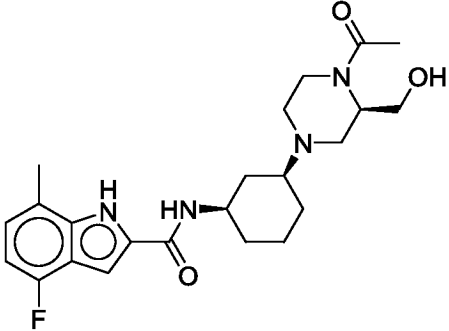
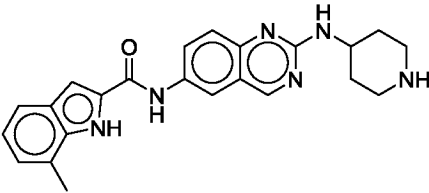
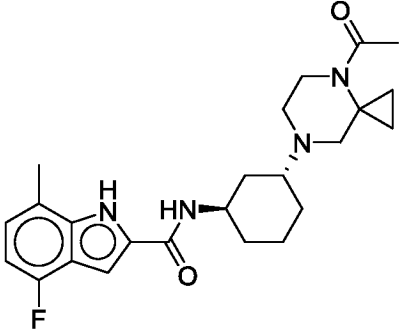
440		1060	
441		1061	
442		1062	
443		1063	
444		1064	
445		1065	

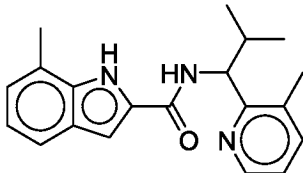
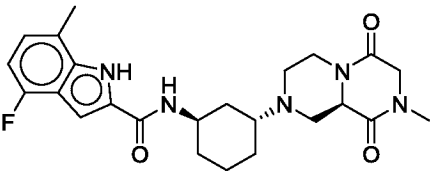
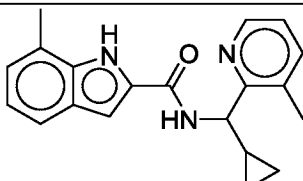
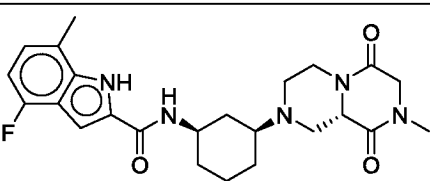
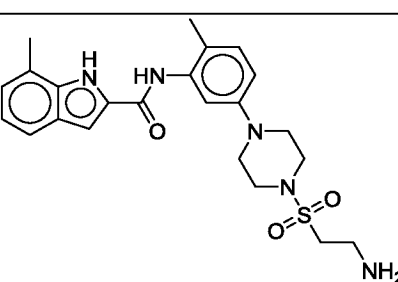
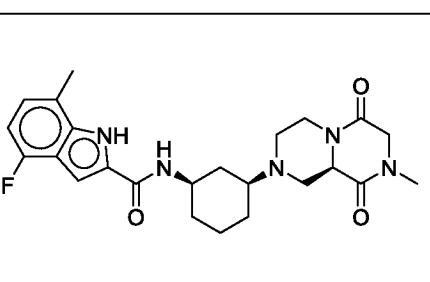
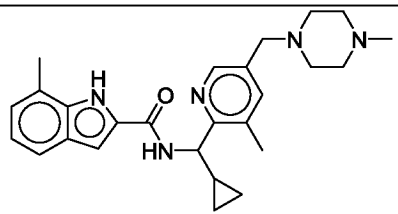
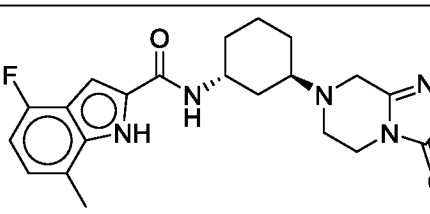
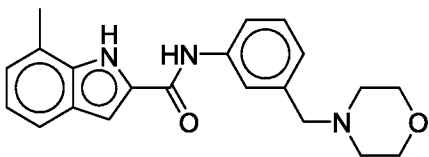
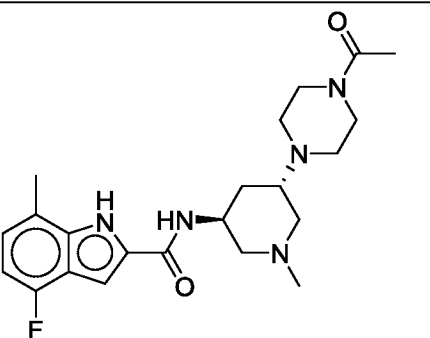
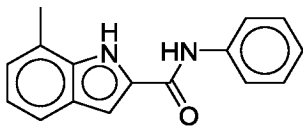
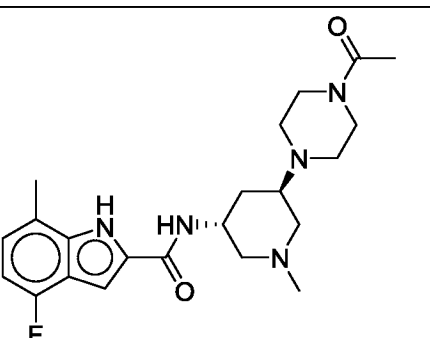
446		1066	
447		1067	
448		1068	
449		1070	
450		1071	
451		1072	

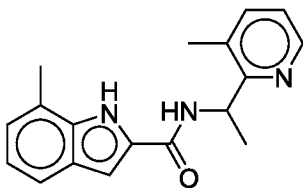
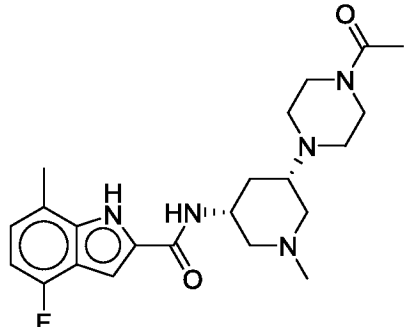
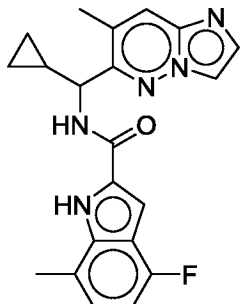
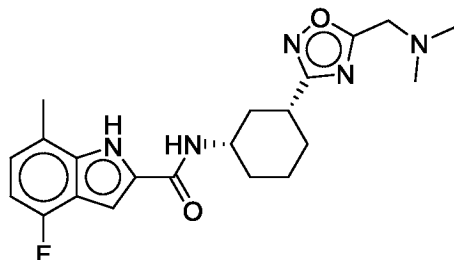
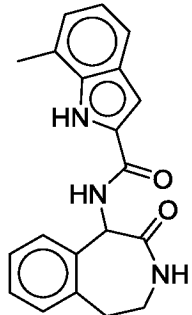
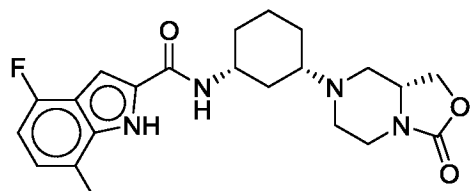
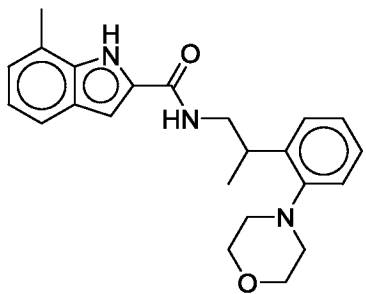
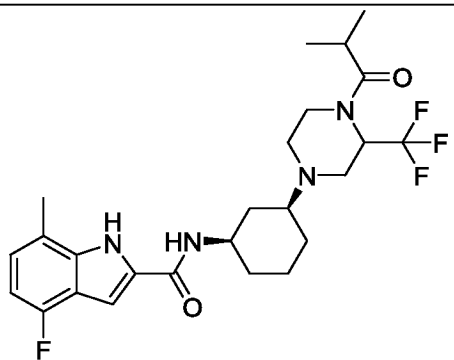
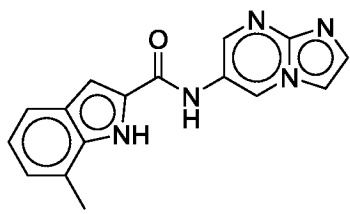
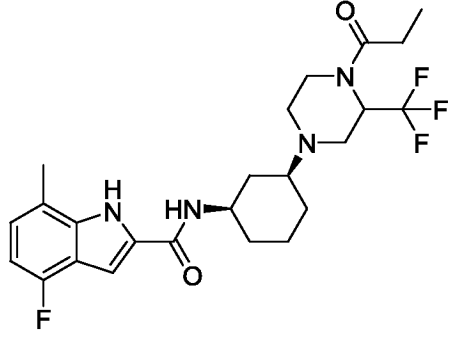
452		1074	
453		1076	
454		1077	
455		1078	
456		1079	
457		1080	

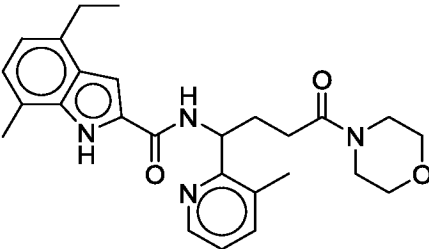
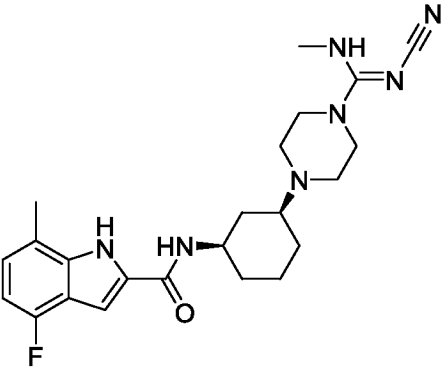
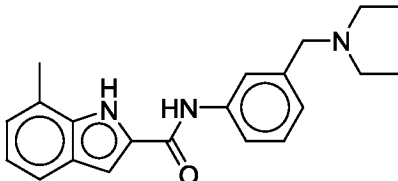
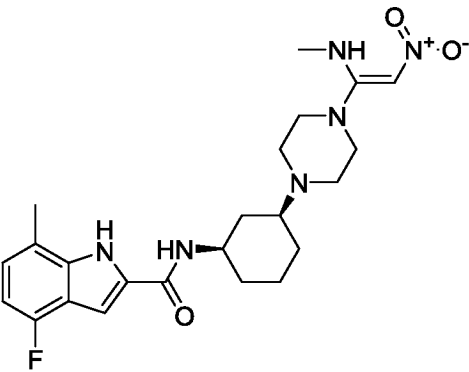
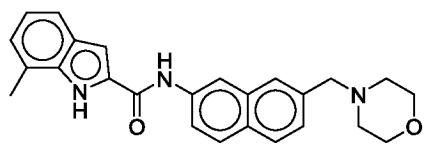
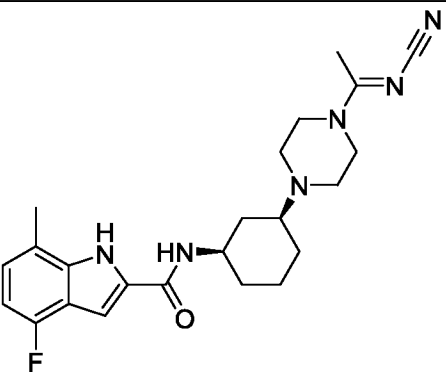
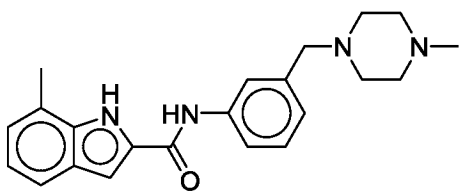
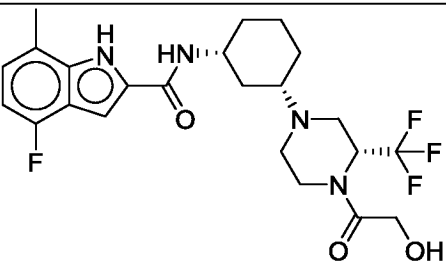
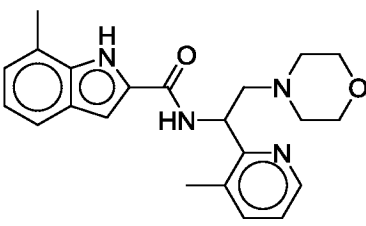
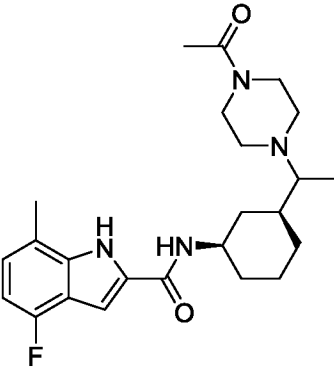
458		1082	
459		1083	
460		1084	
461		1085	
462		1086	
463		1087	

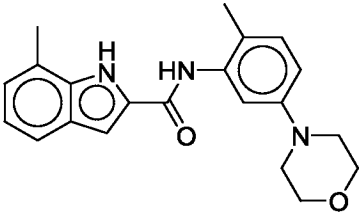
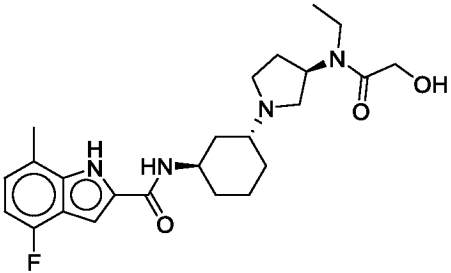
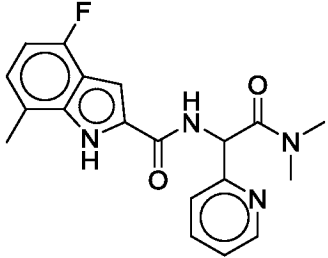
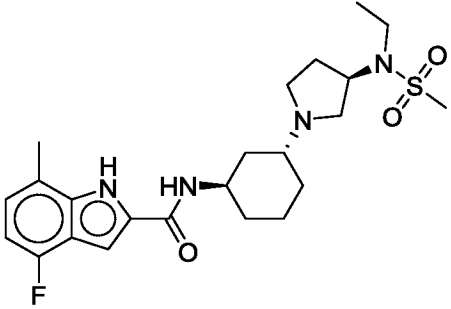
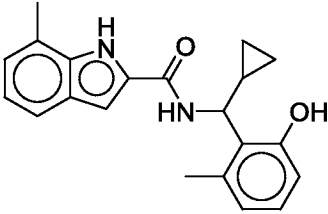
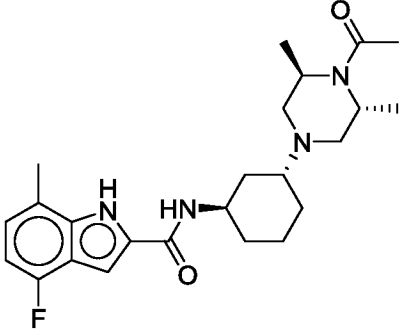
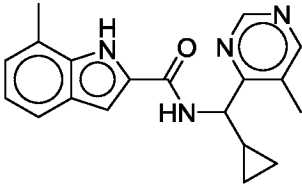
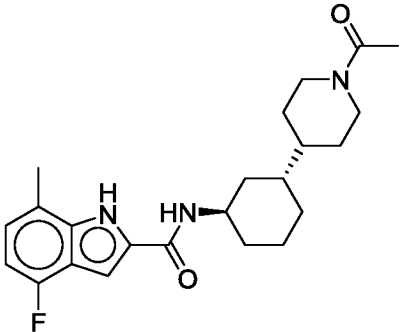
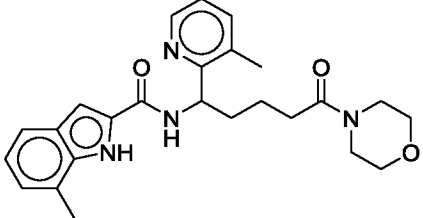
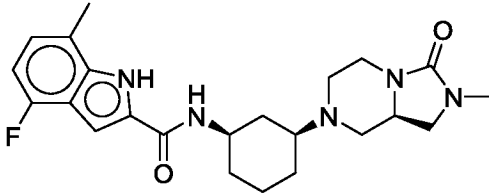
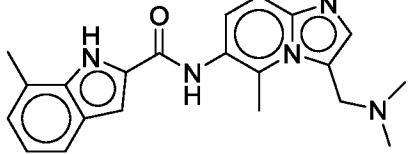
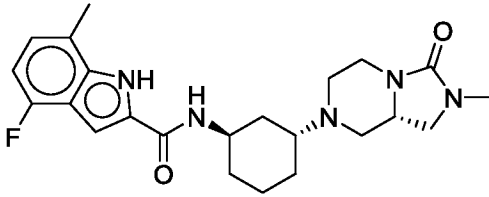
464		1088	
465		1090	
466		1091	
467		1092	
468		1095	

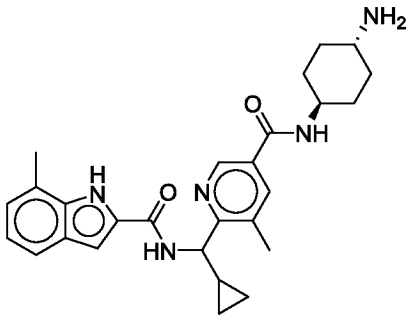
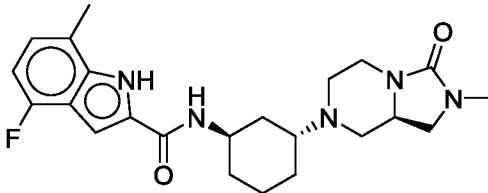
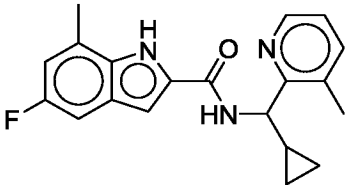
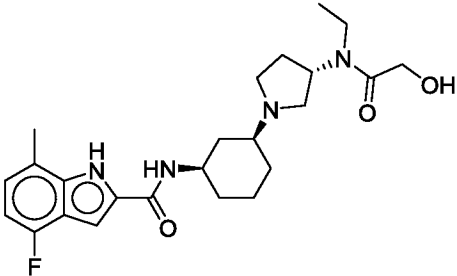
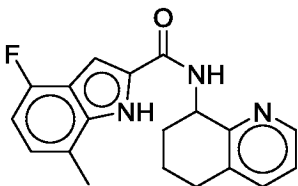
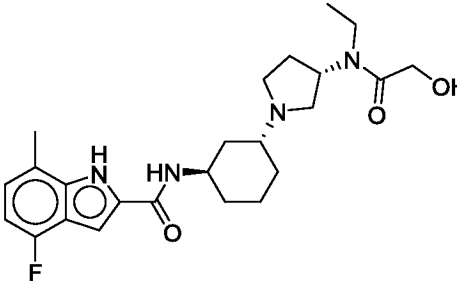
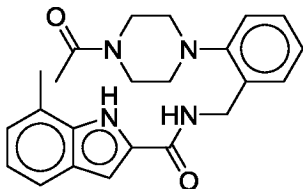
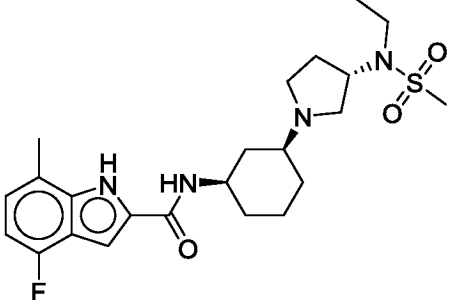
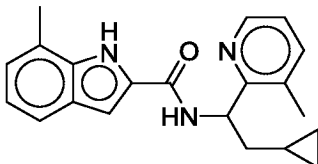
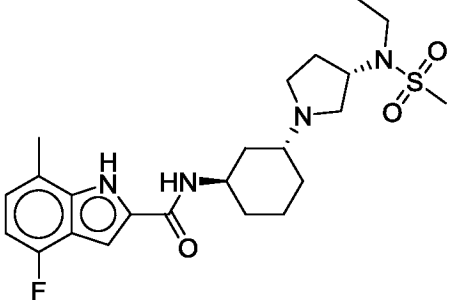
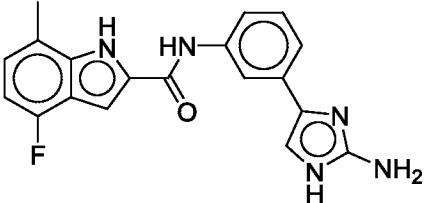
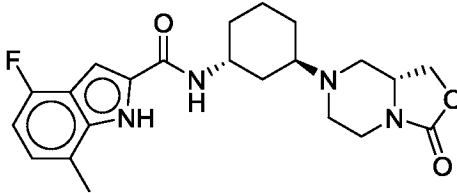
469		1096	
470		1097	
471		1098	
472		1099	
473		1100	

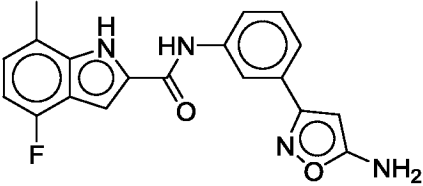
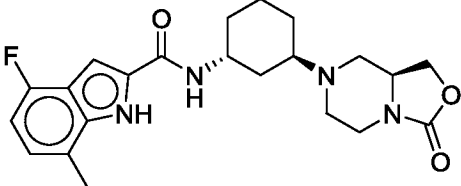
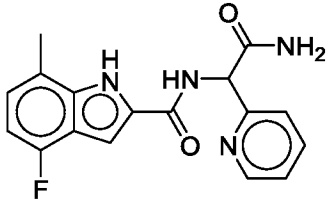
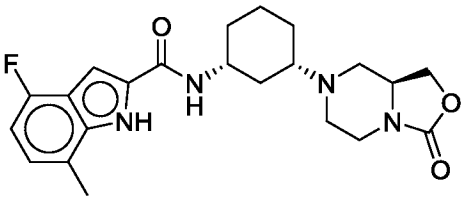
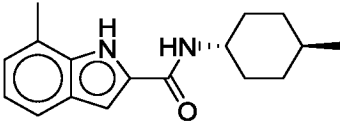
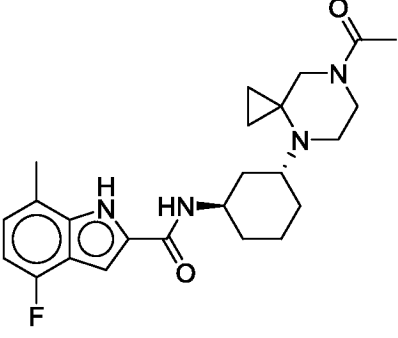
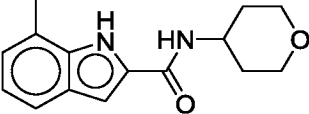
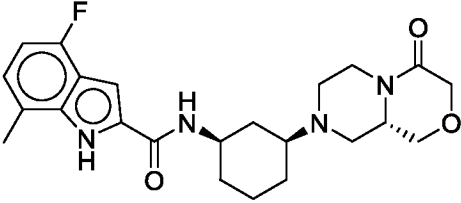
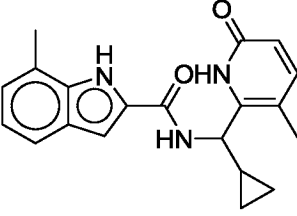
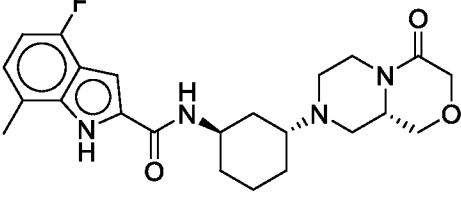
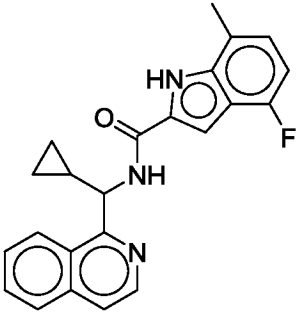
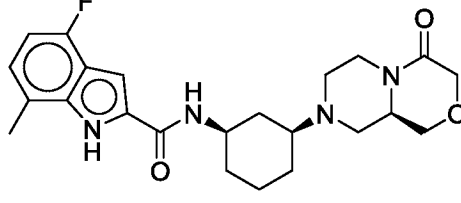
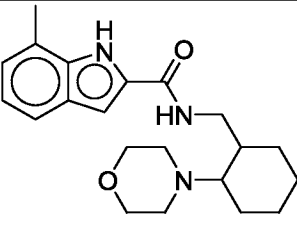
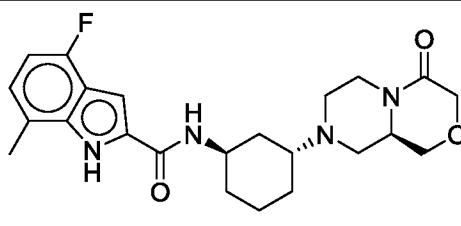
474		1102	
475		1103	
476		1104	
477		1106	
478		1107	
479		1108	

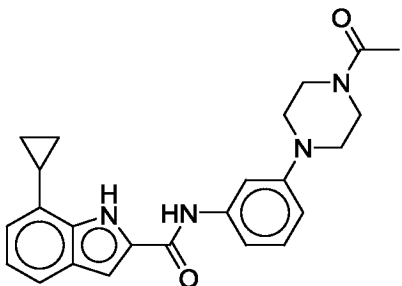
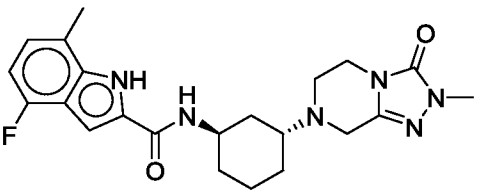
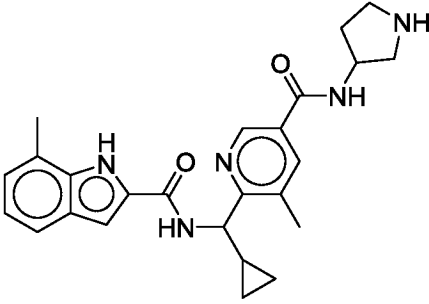
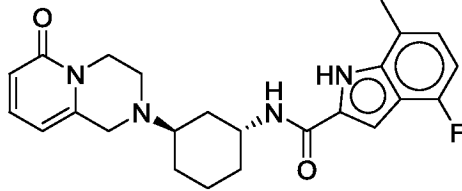
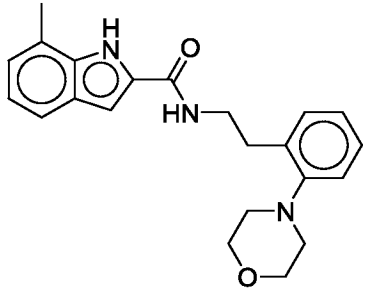
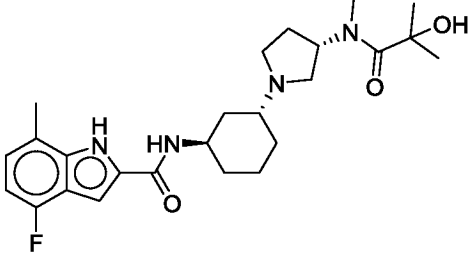
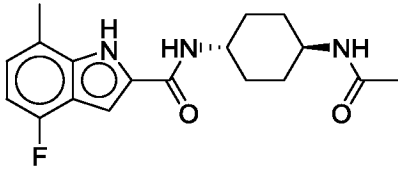
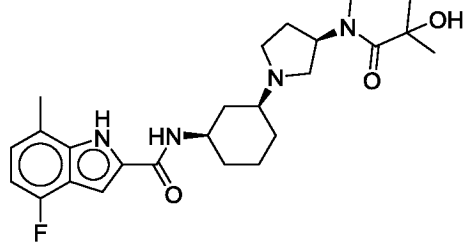
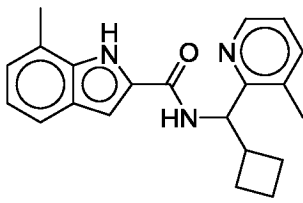
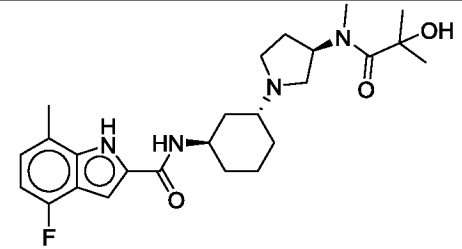
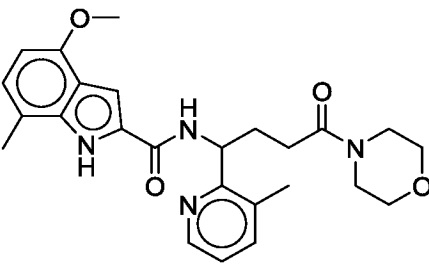
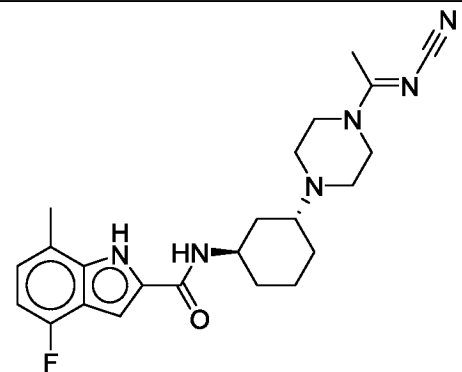
480		1109	
481		1110	
482		1111	
483		1112	
484		1113	

485		1114	
486		1115	
487		1116	
488		1117	
489		1118	

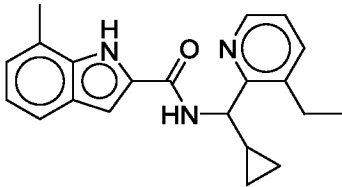
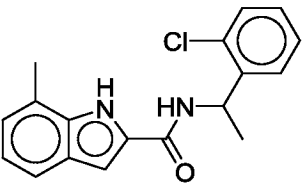
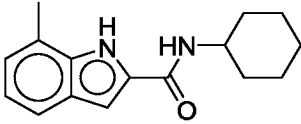
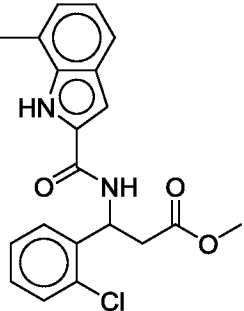
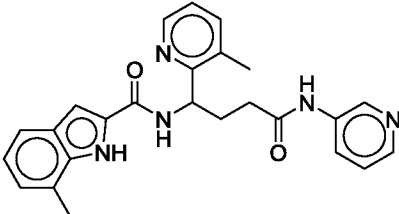
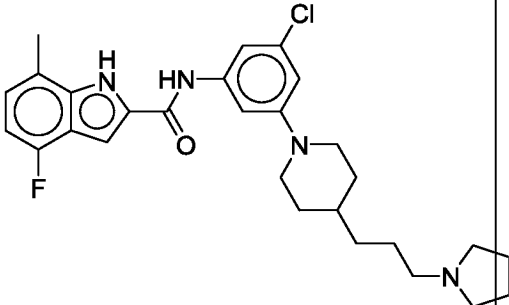
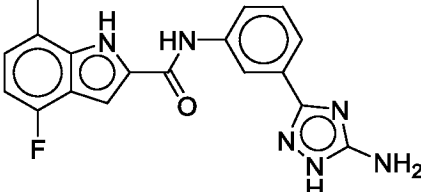
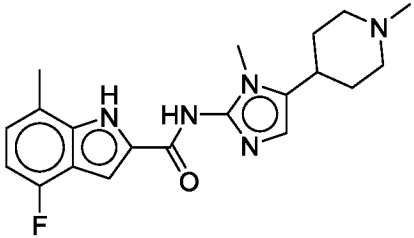
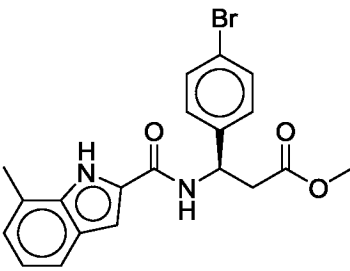
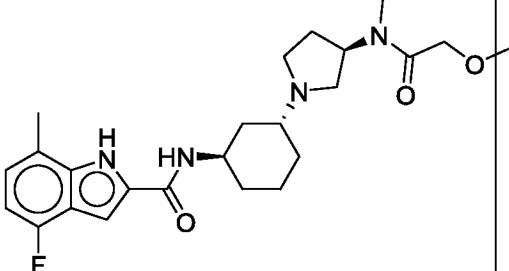
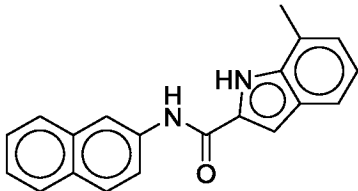
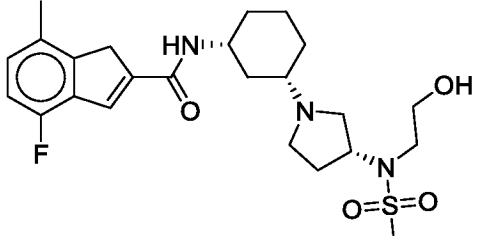
490		1120	
491		1122	
492		1123	
493		1124	
494		1126	
495		1127	

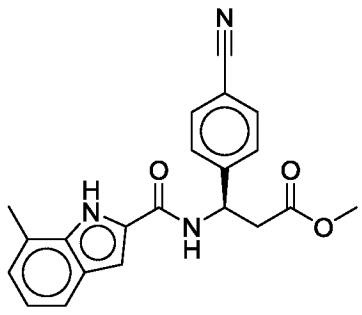
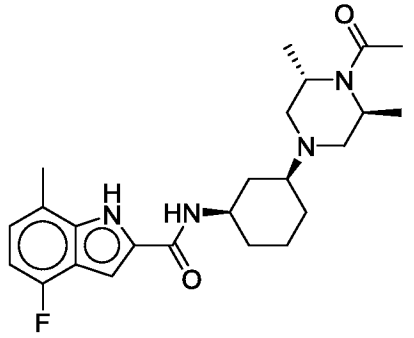
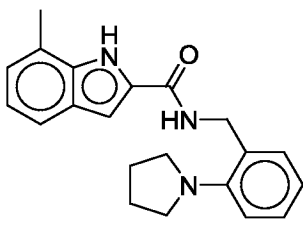
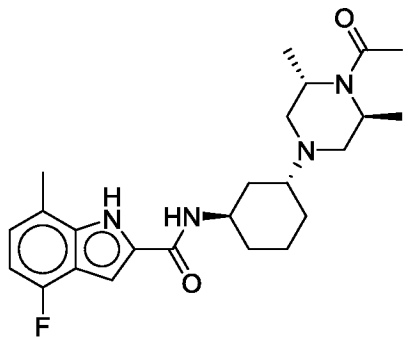
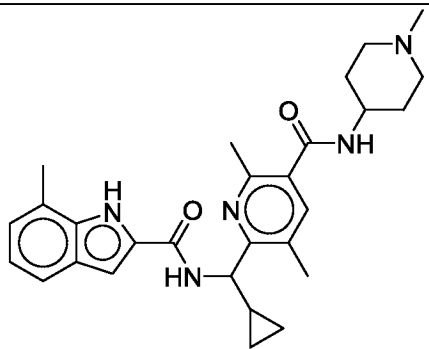
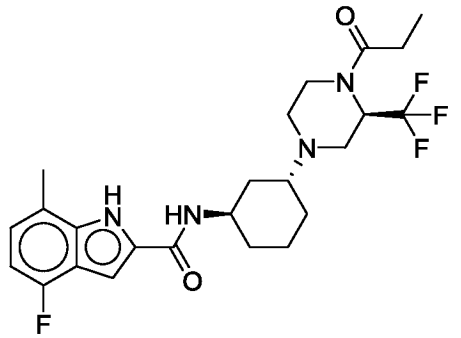
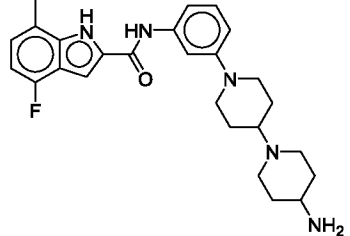
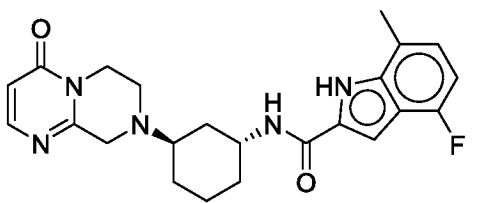
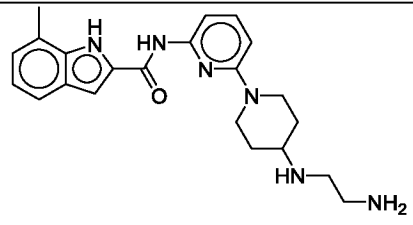
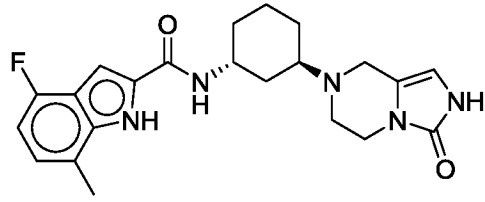
496		1128	
497		1129	
498		1130	
499		1131	
500		1132	
501		1134	

502		1135	
503		1136	
504		1137	
505		1138	
506		1139	
507		1140	
508		1141	

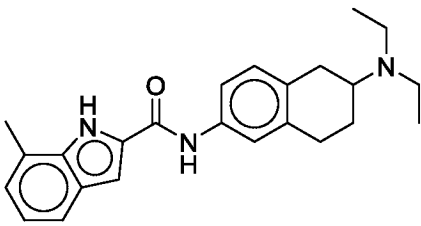
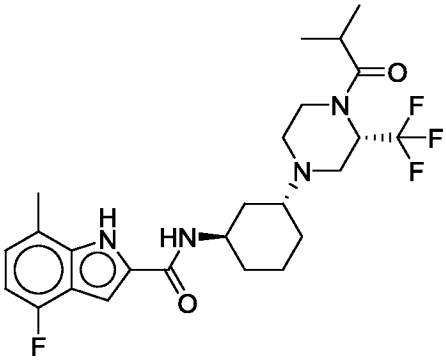
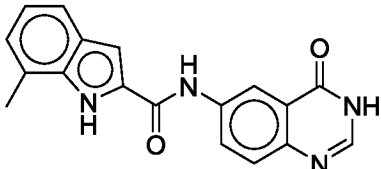
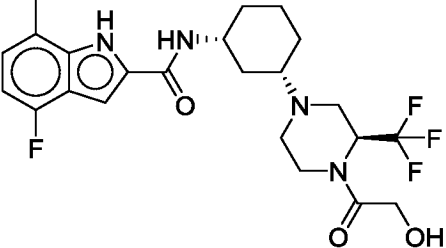
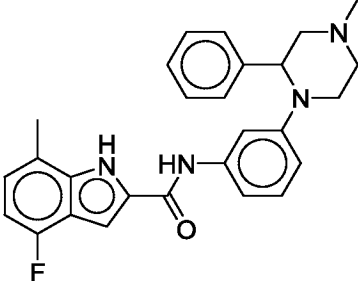
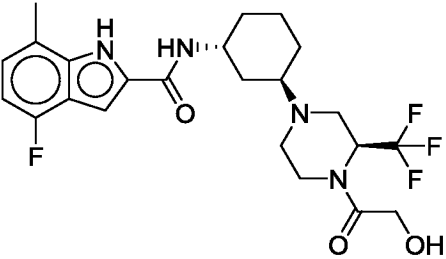
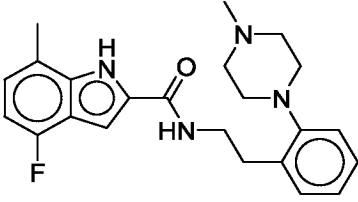
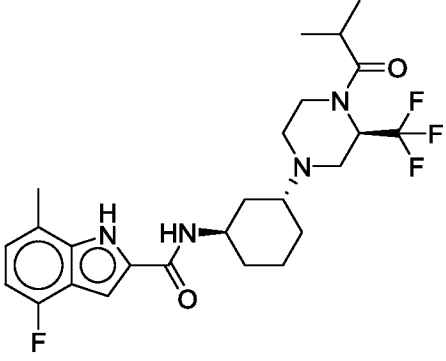
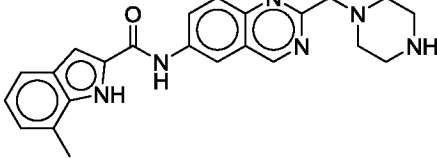
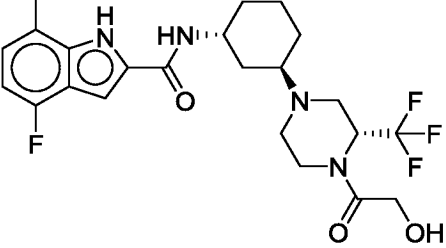
509		1142	
510		1143	
511		1145	
512		1146	
513		1147	
514		1148	

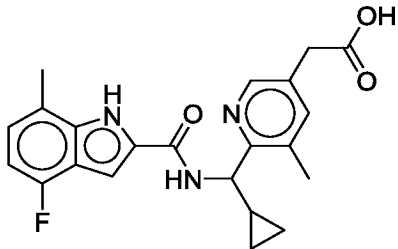
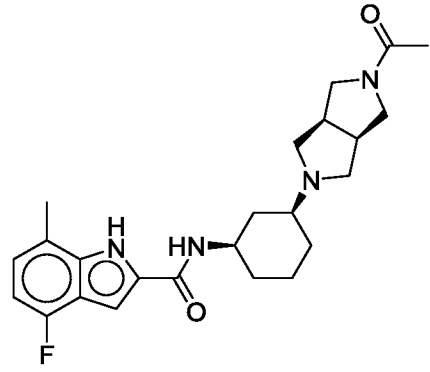
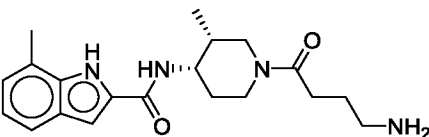
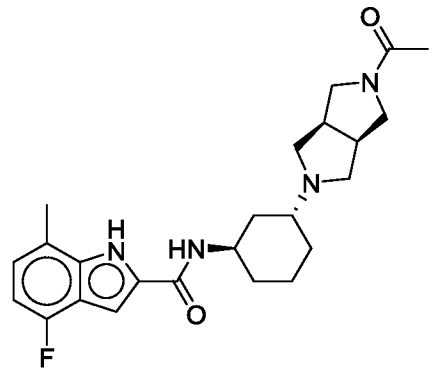
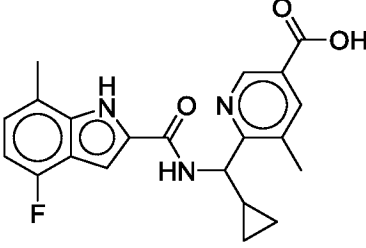
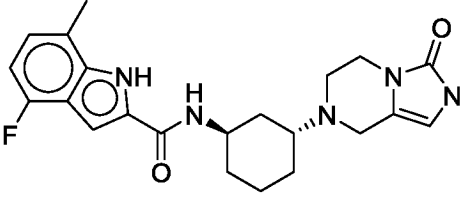
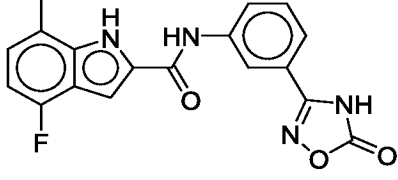
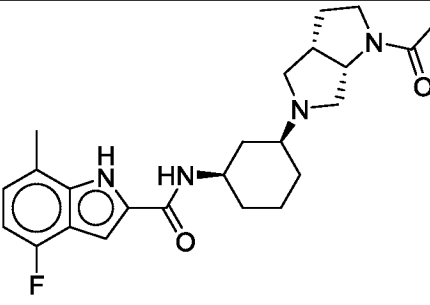
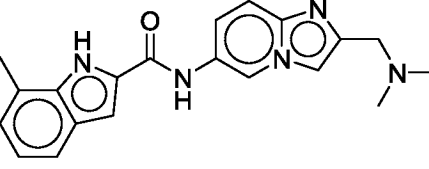
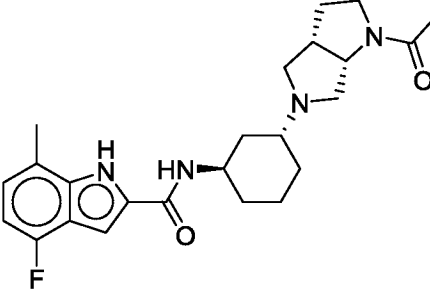
515		1150	
516		1151	
517		1152	
518		1153	
519		1154	
520		1155	

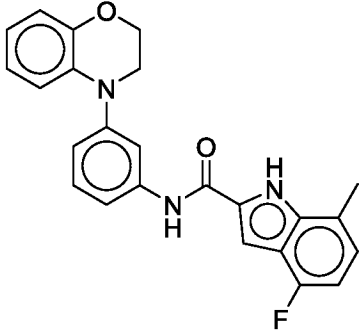
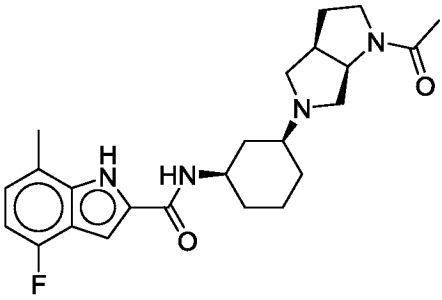
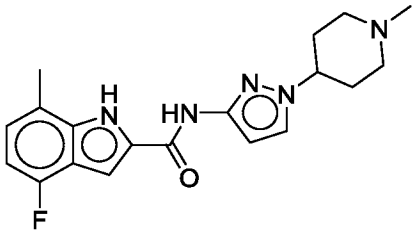
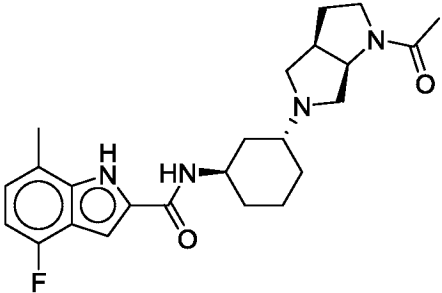
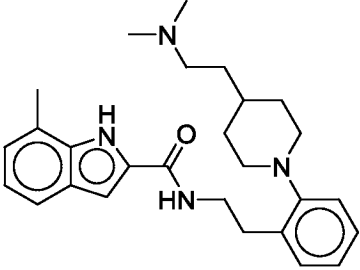
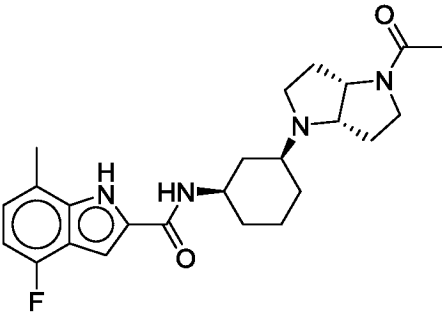
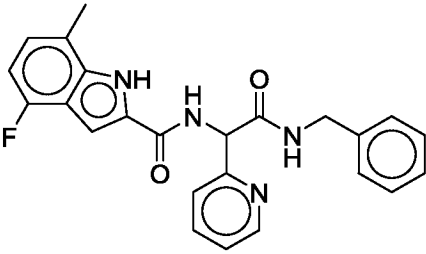
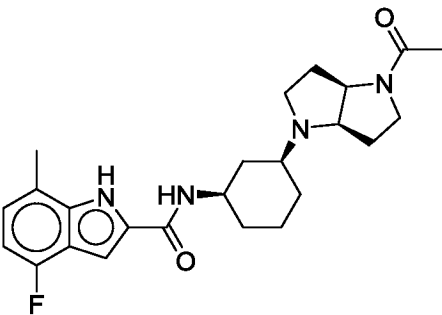
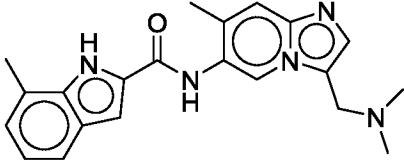
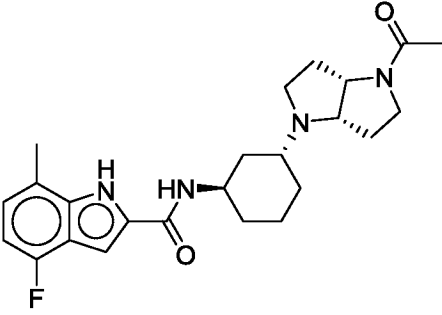
521		1156	
522		1157	
523		1158	
524		1159	
525		1160	
526		1161	

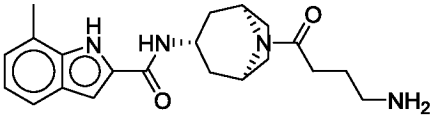
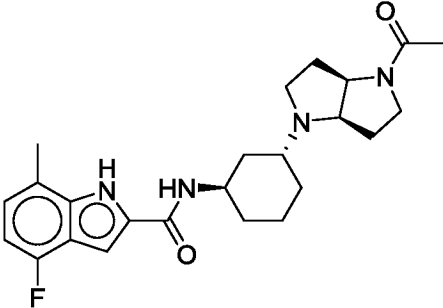
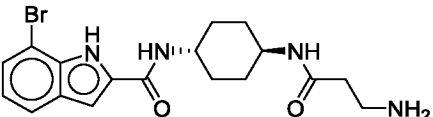
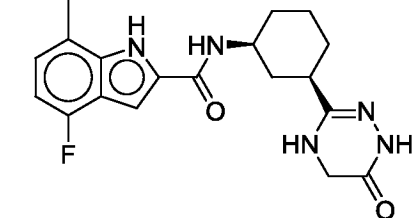
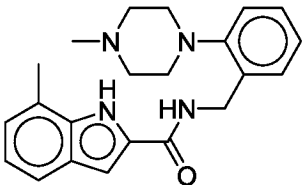
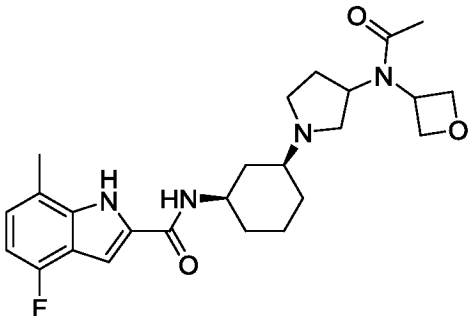
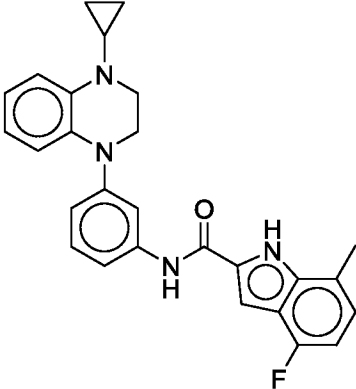
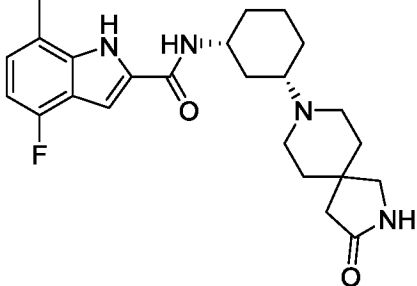
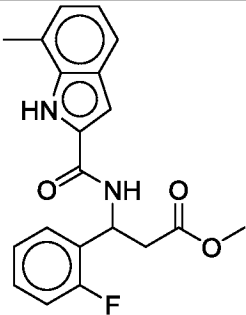
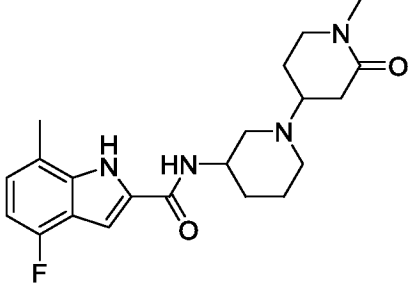
527		1162	
528		1163	
529		1164	
530		1165	
531		1166	

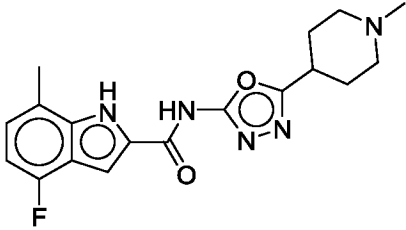
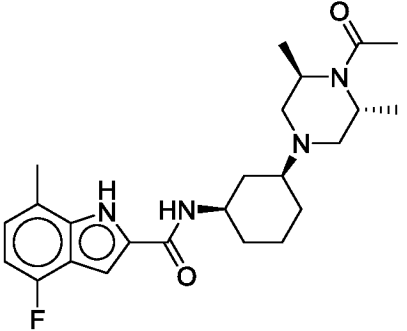
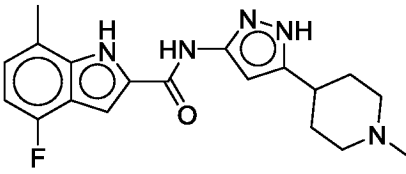
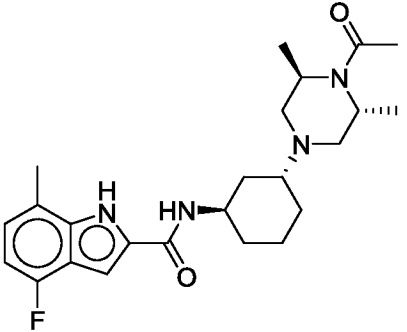
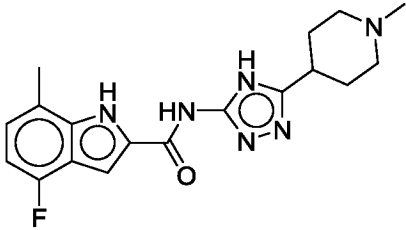
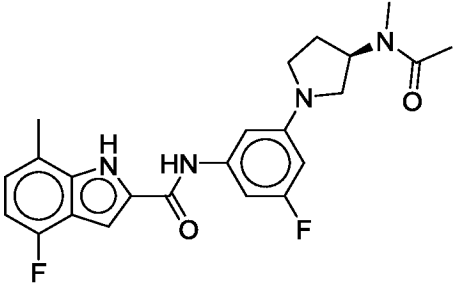
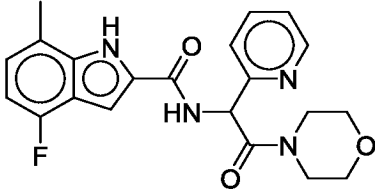
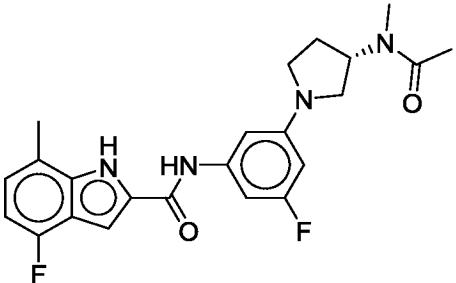
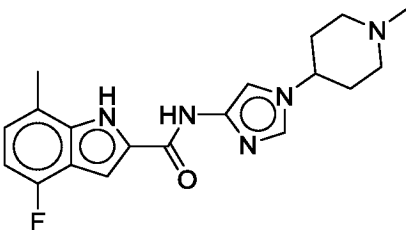
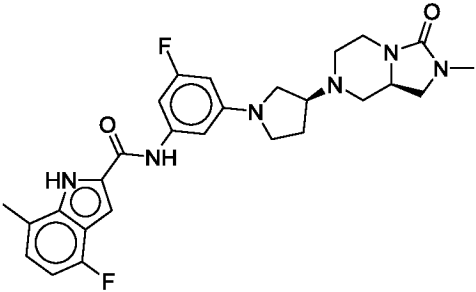
532		1167	
533		1168	
534		1169	
535		1170	
536		1171	

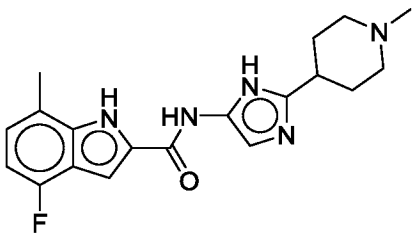
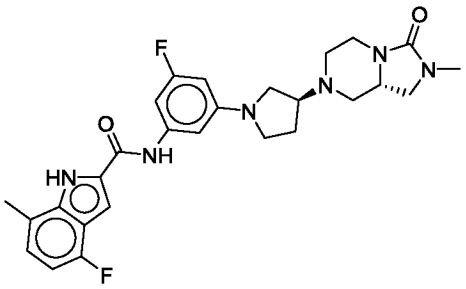
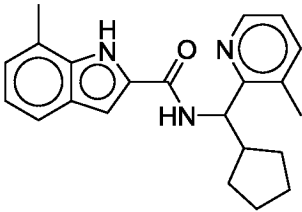
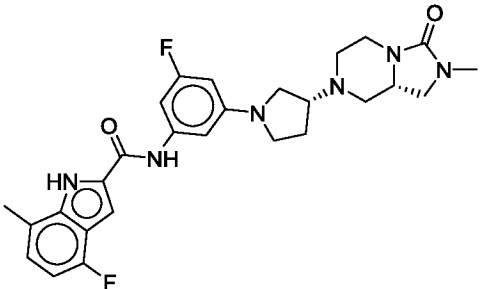
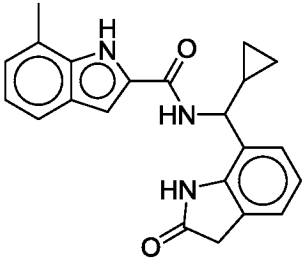
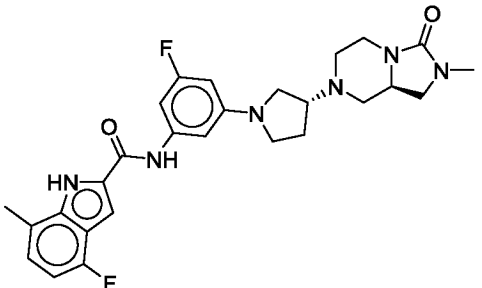
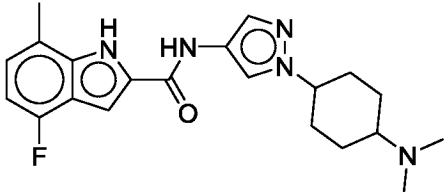
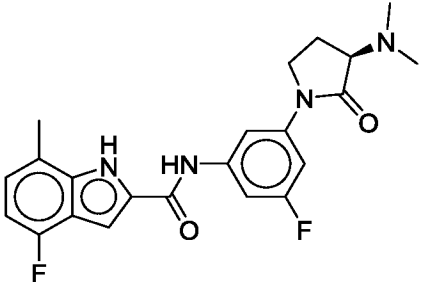
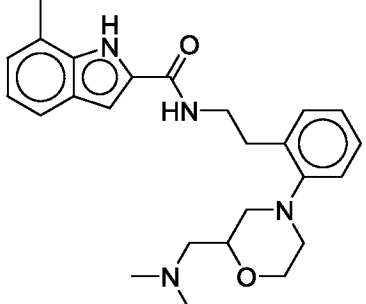
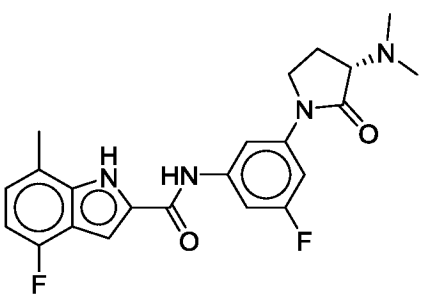
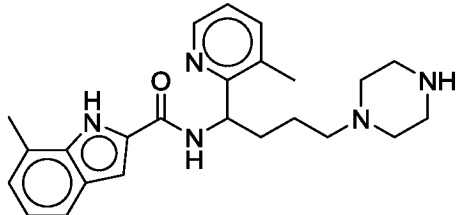
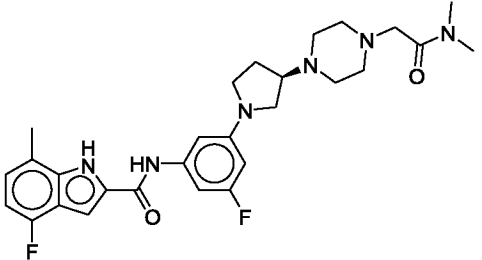
537		1172	
538		1173	
539		1174	
540		1175	
541		1176	

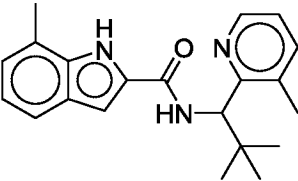
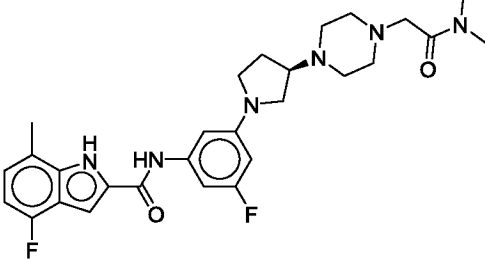
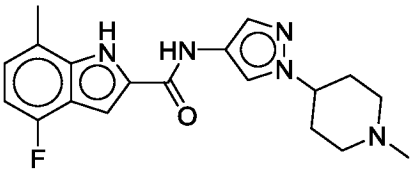
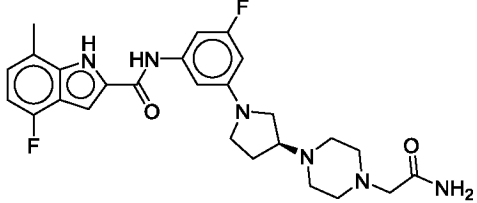
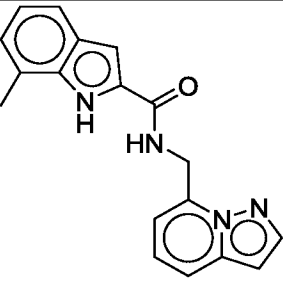
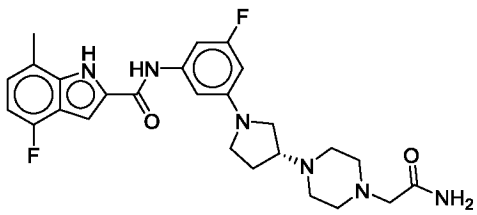
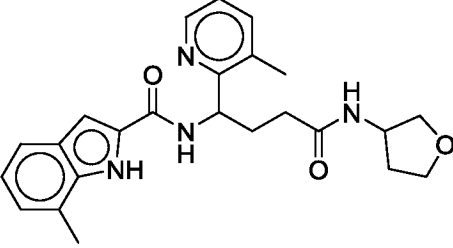
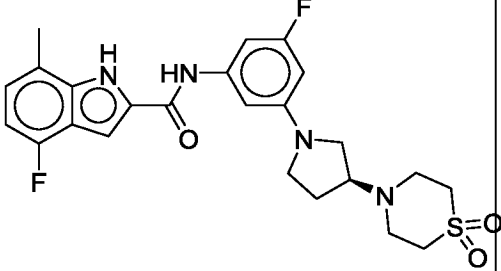
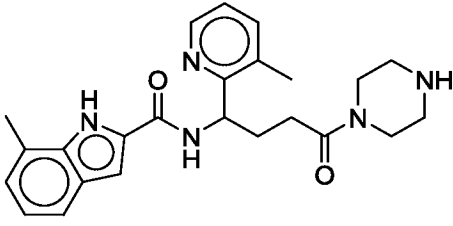
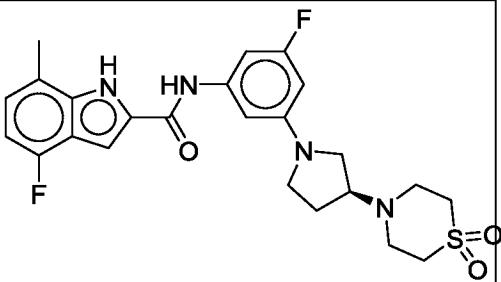
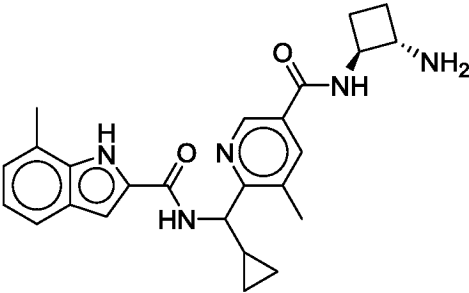
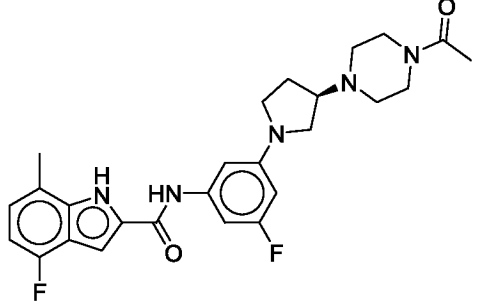
542		1177	
543		1178	
544		1179	
545		1180	
546		1181	

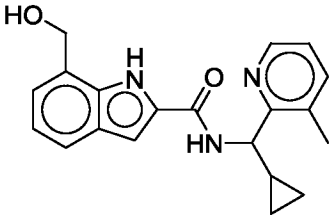
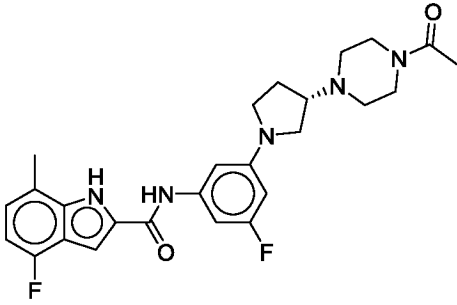
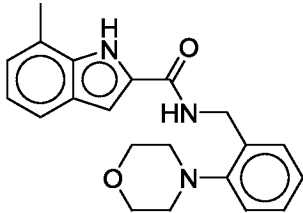
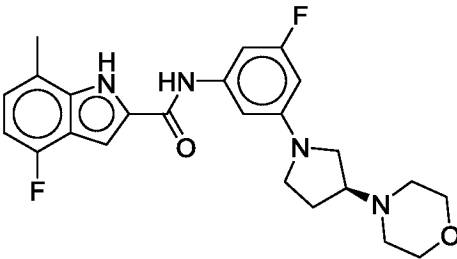
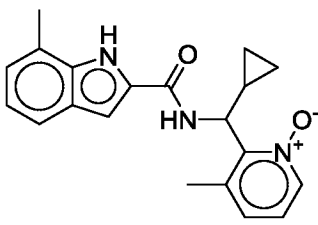
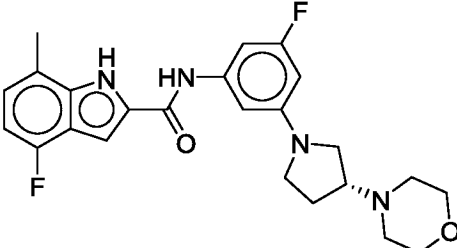
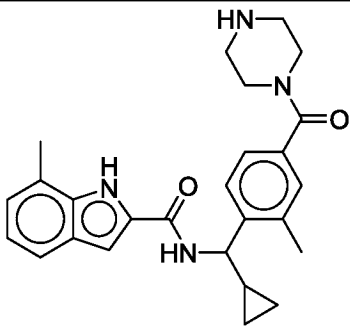
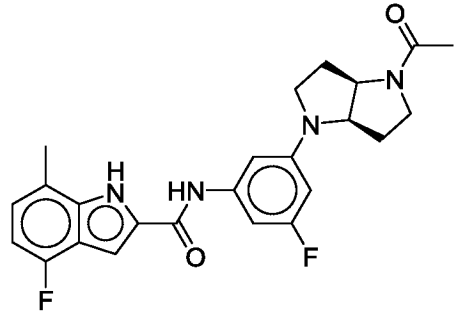
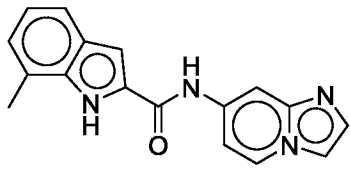
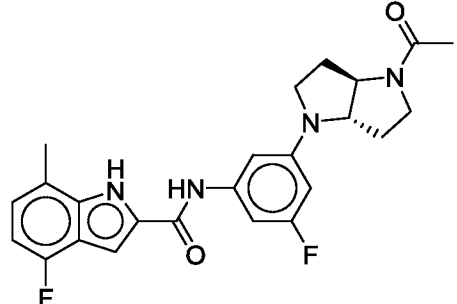
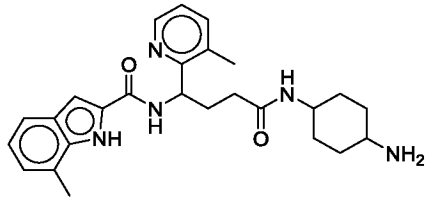
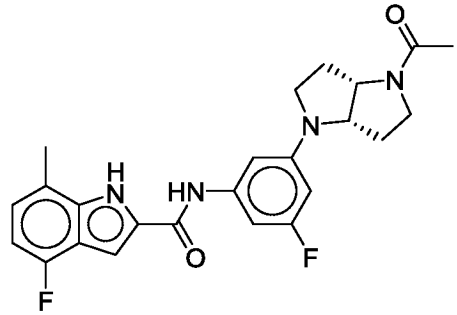
547		1182	
548		1183	
549		1184	
550		1185	
551		1186	

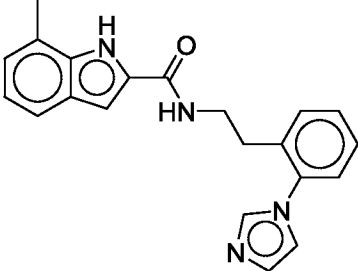
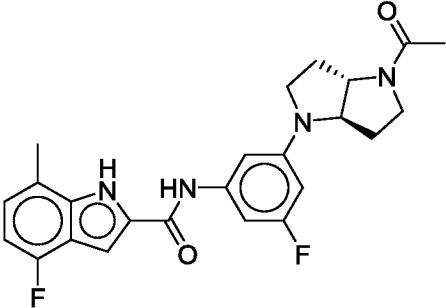
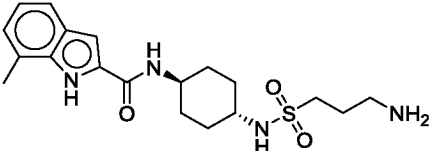
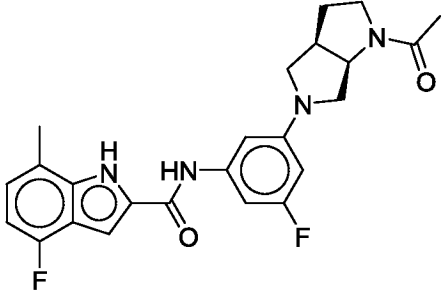
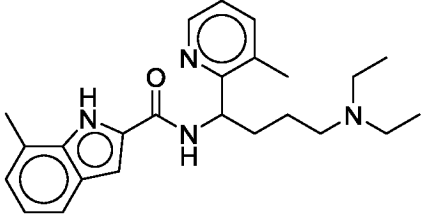
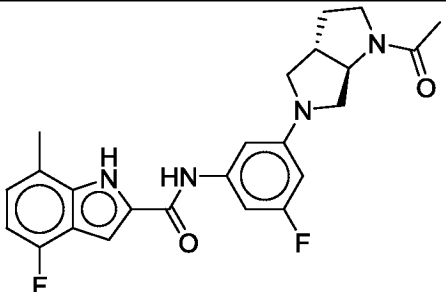
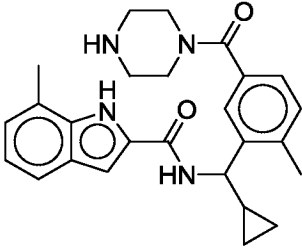
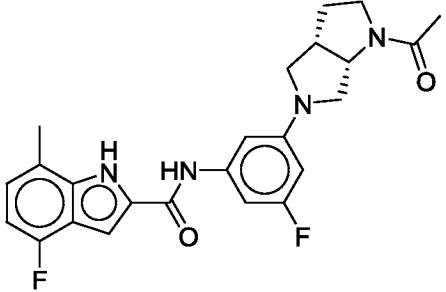
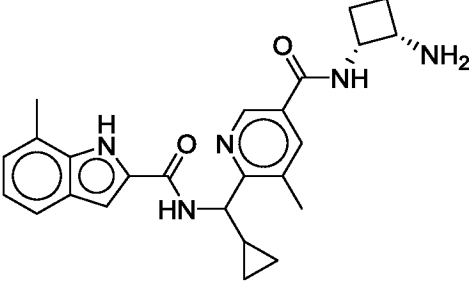
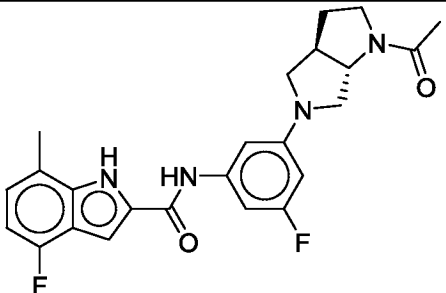
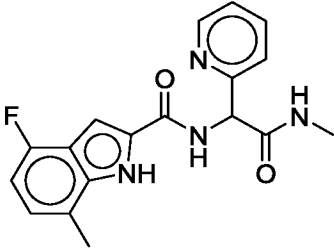
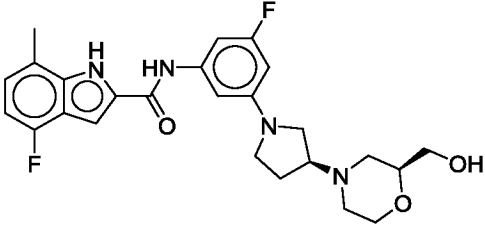
552		1187	
553		1188	
554		1189	
555		1190	
556		1191	

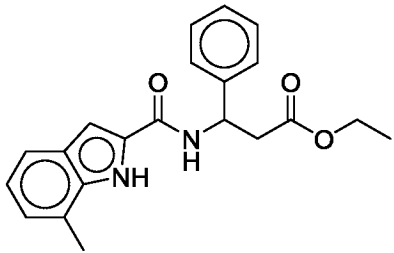
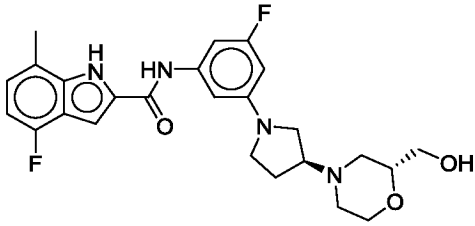
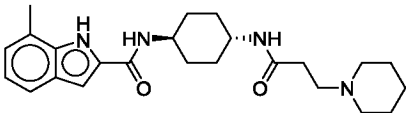
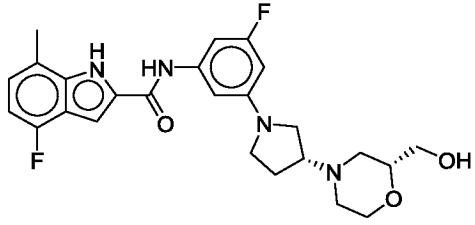
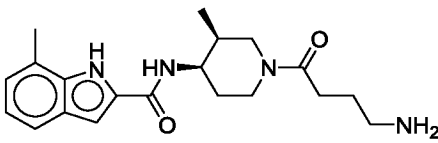
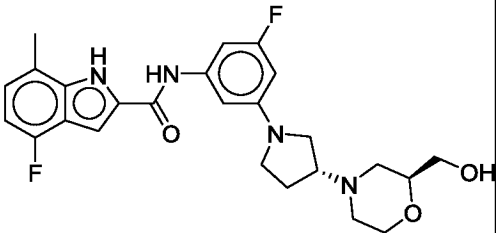
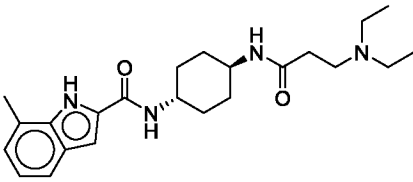
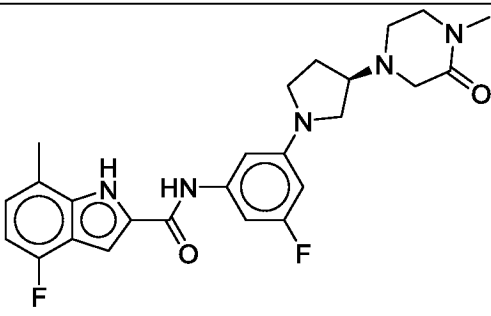
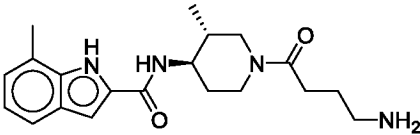
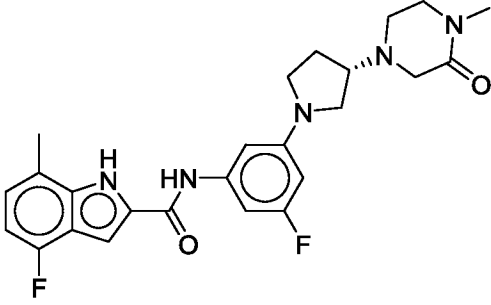
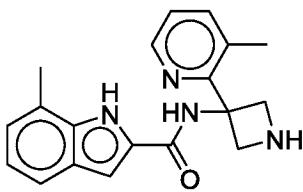
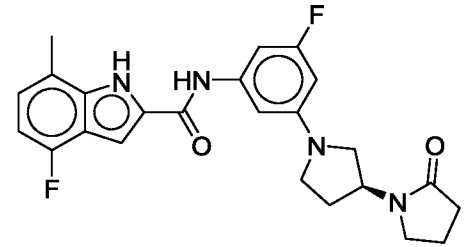
557		1192	
558		1193	
559		1194	
560		1195	
561		1196	

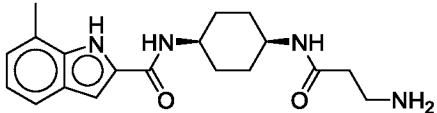
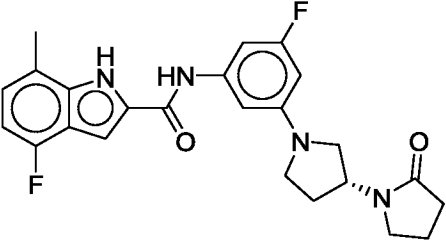
562		1197	
563		1198	
564		1199	
565		1200	
566		1201	
567		1202	

568		1203	
569		1204	
570		1205	
571		1206	
572		1207	
573		1208	

574		1209	
575		1210	
576		1211	
577		1212	
578		1213	
579		1214	

580		1215	
581		1216	
582		1217	
583		1218	
584		1219	
585		1220	

586		1221	
587		1222	
588		1223	
589		1224	
590		1225	
591		1226	

592		1227	
-----	---	------	--

или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0676] Вариант осуществления 72. Соединение по варианту осуществления 71, выбранное из группы, состоящей из соединений № 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 824, 828, 839, 870, 922, 930, 942, 995, 1007, 1025, 1043, 1044, 1045, 1048, 1051, 1055, 1070, 1078, 1083, 1097, 1117, 1138, 1180, 1184 и 1192, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0677] Вариант осуществления 73. Соединение по варианту осуществления 73, выбранное из группы, состоящей из соединений № 15, 922, 930, 942, 1055, 1070, 1117, 1180, 1184 и 1192, или его фармацевтически приемлемые соль или сольват.

[0678] Термин "SETD2" (также известный как белок-2, содержащий домен SET; белок В, взаимодействующий с хантингином, лизин-N-метилтрансфераза 3А; белок В дрожжей, связывающий хантингтин; EC 2.1.1.43; P231HBP; HIP-1; HIF-1; KMT3A; HYPB; SET2; гистон-лизин-N-метилтрансфераза SETD2; белок 1, взаимодействующий с хантингином; белок 1, взаимодействующий с хантингином; белок 2, содержащий домен SET; KIAA1732; HSPC069; HBP231; HSET2; HIF1 и LLS) относится к нативной гистон-метилтрансферазе SETD2, если не указано иное. "SETD2 человека" относится к нативной гистон-метилтрансферазе SETD2 человека. "SETD2" охватывает полноразмерный необработанный SETD2, а также любую форму SETD2, которая возникает в результате процессинга внутри клетки. Термин также охватывает встречающиеся в природе варианты SETD2, например варианты сплайсинга, аллельные варианты и изоформы. SETD2 может быть выделен из различных источников, например, из разных типов ткани человека или типов ткани других животных организмов, или может быть получен рекомбинантными или синтетическими способами. Примеры последовательностей гена человека, кодирующего SETD2, или последовательностей полипептида SETD2 включают без ограничения ген NCBI ID 29072, HGNC: 18420 и вариант 1 транскрипта SETD2, эталонную последовательность mRNA в NCBI: NM_014159.6. Ген, кодирующий SETD2 человека, расположен на коротком плече хромосомы 3. Хотя термин "SETD2", используемый в данном документе, обычно относится к гену, кодирующему SETD2 человека, также предусматриваются формы гена SETD2 других млекопитающих.

[0679] Используемый в данном документе термин "функциональный домен SETD2" относится к одному из трех консервативных функциональных доменов SETD2, которые, как считается, определяют биологическую функцию SETD2. Такими функциональными доменами являются (1) тройной домен AWS-SET-PostSET; (2) домен WW и (3) домен, взаимодействующий с Set2-Rbp1 ("SRI") (Li, J. et al., Oncotarget 7:50719-

50734 (2016)), который может быть описан следующим образом.

[0680] *Домен AWS-SET-PostSET*. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что домен SET человека представляет собой мотив из 130 аминокислот, который является эволюционно консервативным от дрожжей до млекопитающих и также обнаружен у некоторых бактерий и вирусов. Домен SET обычно присутствует как часть мультидомена, фланкированного доменами AWS (ассоциированный с SET) и PostSET. Обычно белки, содержащие домен SET, переносят одну или несколько метильных групп от S-аденозил-L-метионина на аминокислотный остаток лизина или аргинина гистонов или других белков. Полагают, что этот перенос зависит от фланкирующих областей AWS и PostSET, которые содержат несколько консервативных остатков цистеина. В отличие от других метилтрансфераз, метилтрансферазы, содержащие домен SET, имеют α -складчатую структуру, которая облегчает множественные циклы метилирования без диссоциации субстрата.

[0681] *Домен WW*. "Домен WW" относится к наличию двух консервативных остатков триптофана (W), разделенных 20-22 аминокислотами. Анализы связывания показывают, что домен WW преимущественно связывается с сегментами, обогащенными пролином, опосредуя белок-белковые взаимодействия для участия в различных молекулярных процессах. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что домен WW распознает мотивы, такие как пролин-пролин-х-тирозин (PPxY), фосфо-серин-пролин (p-SP) или фосфо-треонин-пролин (p-ST), и опосредует связывание белка. Аномальная экспрессия генов, содержащих домен WW, была связана с такими заболеваниями, как HD, болезнь Альцгеймера и множественные подтипы рака. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что домен WW в C-концевой области SETD2 взаимодействует с белком хантингтином через его сегменты, обогащенные пролином, независимо от длины ассоциированной с HD полиглутаминовой последовательности, а также может взаимодействовать с TP53. SETD2 содержит обогащенный пролином участок, который находится перед доменом WW. Этот обогащенный пролином участок функционирует как внутримолекулярный домен, взаимодействующий с WW, который может блокировать взаимодействие домена WW в SETD2 с обогащенным пролином участком хантингтина и, скорее всего, также других белков.

[0682] *Домен SRI*. Не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что домен, взаимодействующий с Set2 Rpb1 ("SRI"), взаимодействует с гиперфосфорилированным C-концевым доменом (CTD) Rpb1, самой большой субъединицей RNA Pol II. Также не желая быть связанными какой-либо теорией, полагают, что у людей первичный сайт RNA Pol II, стыкующийся с C-концевым доменом, расположен на первой и второй спиралях SETD2. Считается, что этот домен направляет активность SETD2 по направлению к активно транскрибируемым генам.

[0683] Используемый в данном документе термин "WHSC1" (также известный как ген-кандидат 1 синдрома Вольфа-Хиршхорна, MMSET, NSD2, REIPBP, TRX5 и WHS)

относится к ферменту гистон-метилтрансфераза, ген которой расположен в хромосомном локусе 4p16.3. WHSC1 характеризуется значительной сверхэкспрессией при нескольких типах рака в сравнении с его нормальными аналогами. Более того, WHSC1 связан с агрессивностью опухоли или прогнозом при многих типах данных видов рака. См. Kassambara, A. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379:840-845 (2009). См. также Hudlebusch H.R. et al., *Clin Cancer Res.* 17:2919-2933 (2011). Для подкласса множественной миеломы характерна хромосомная транслокация, когда локус 4p16.3 гена WHSC1 сливается с локусом 14q32 и происходит значительная сверхэкспрессия WHSC1. Данная транслокация обычно известна как t(4;14) и более подробно описана ниже.

[0684] Используемый в данном документе термин "сверхэкспрессия" означает экспрессию (например, полинуклеотида или полипептида WHSC1) на уровнях, превышающих уровни у нормальных клеток или клеток с другим фенотипическим статусом. В одном варианте осуществления экспрессия WHSC1 иначе представлена (например, в виде сверхэкспрессии) у субъекта с одним фенотипическим статусом, например, у субъекта, у которого имеется гематологический рак, по сравнению с другим фенотипическим статусом, например, у нормального здорового субъекта или пациента, у которого имеется рак без сверхэкспрессии WHSC1. Сравнение можно провести с помощью статистического анализа числовых результатов измерений экспрессии или путем визуального изучения результатов экспериментов.

[0685] Используемый в данном документе термин "субъект" относится к любому животному организму (например, млекопитающему), в том числе без ограничения людям, нечеловекообразным приматам, грызунам и т. п., которые должны быть реципиентами конкретного лечения. Как правило, ссылаясь на субъекта-человека, термины "субъект" и "пациент" используются в данном документе взаимозаменяемо.

[0686] Термин "опухоль" и "неоплазма" относится к любой массе ткани, которая возникает в результате избыточного роста или пролиферации клеток, либо доброкачественной (нераковой) либо злокачественной (раковой), включая предраковые очаги поражений *in situ*.

[0687] Термины "рак", "раковый" или "злокачественный" используются взаимозаменяемо и относятся к физиологическому состоянию у млекопитающих (т. е. людей), при которых популяция клеток характеризуется неконтролируемым или нерегулируемым ростом или пролиферацией клеток. Примеры рака включают, например, карциному, лимфому, бластому, саркому, миелому и лейкоз. Неограничивающие примеры типов рака, которые могут подвергаться лечению с применением способов и фармацевтических композиций по настоящему изобретению, включают рак пищевода, рак почки, рак желудка, гепатоклеточную карциному, глиобластому, рак центральной нервной системы (CNS), рак мягких тканей, рак легкого, рак молочной железы, рак мочевого пузыря/мочевыводящих путей, рак головы и шеи, рак предстательной железы, рак яичек, меланому, гематологический рак, множественную миелому, рак поджелудочной железы, колоректальный рак, рак кожи, рак эндометрия, рак яичника, рак толстой кишки и

колоректальный рак.

[0688] Термин "рецидивирующий" рак у пациента относится к пациентам, которые ранее достигали полной или частичной ремиссии, однако через период времени 6 или более месяцев демонстрируют признаки прогрессирования заболевания. Термин "рефрактерный" рак у пациента относится к пациентам, которые подверглись неэффективному лечению или прогрессированию заболевания в течение 6 месяцев после последней противоопухолевой терапии.

[0689] Опухоль, которая "не отвечает" или "плохо отвечает" на лечение (например, с использованием конкретной химиотерапевтической схемы), не демонстрирует статистически значимого улучшения в ответ на указанное лечение по сравнению с отсутствием лечения или действием плацебо в признанной животной модели или в клинических испытаниях с участием людей, однако растет по мере продолжения лечения.

[0690] Термин "множественная миелома" или "ММ" относится к гетерогенному нарушению плазматических клеток/гематологическому раку, которые характеризуются множеством определяемых на молекулярном уровне подтипов, при этом каждый из них имеет различные клинико-патологические признаки и исходы. ММ также известна как "миелома плазматических клеток" или "PCM". Согласно оценкам Американского онкологического общества ожидается, что в 2019 году в США будет диагностировано приблизительно 32000 новых случаев заболевания и приблизительно 13000 смертей. Генетические аномалии при ММ включают, например, хромосомные транслокации, делеции, дупликации, варьирование числа копий в результате увеличения или уменьшения количества ДНК (например, гипердиплоидия, увеличение 1q, потеря 1p, потеря 13/13q хромосомы, потеря 17p) и генетические мутации. Prideaux, S.M. et al., *Advances in Hematology* Volume 2014:1-16 (2014).

[0691] Хромосомные транслокации представляют собой ранние события в патогенезе ММ, после чего возникают вторичные изменения. Термин "хромосомная транслокация" относится к генетической аномалии, при которой генетический материал с одной хромосомы переносится в другое положение (чаще всего) на негомологичной хромосоме. Транслокации можно классифицировать на две основные категории: реципрокные (или сбалансированные) и нереципрокные. При более типичной "реципрокной транслокации" происходит обмен генетическим материалом между двумя негомологичными хромосомами. При нереципрокной транслокации происходит односторонний перенос генетического материала с одной хромосомы на другую хромосому.

[0692] Примерно у 40-50% пациентов с множественной миеломой транслокации происходят между аллелями тяжелой цепи иммуноглобулина на хромосомном локусе 14q32 и с различными хромосомами-партнерами. Pawlyn, C. et al., *Nat. Rev. Cancer* 17:543-556 (2017). Транслокация онкогенов в данную область может приводить к их повышенной экспрессии, способствуя инициации заболевания, прогрессированию заболевания и терапевтической устойчивости. У пациентов с множественной миеломой было выявлено

несколько хромосомных транслокаций, в том числе t(4;14), t(14;16), t(14;20), t(8;14), t(11;14) и t(6;14), хотя есть публикации, в которых t(11;14) и t(6;14) указаны как нейтральные транслокации. См. Kalff and Spencer, Blood Cancer Journal 2:e89 (2012).

[0693] Используемый в данном документе термин "множественная миелома с t(4;14)" или "ММ с t(4;14)" относится к подклассу ММ, при которых присутствует транслокация между хромосомами 4 и 14. Транслокация t(4;14) ассоциирована с повышением экспрессии рецептора 3 фактора роста фибробластов (FGFR3) и WHSC1. Более конкретно, при ММ с t(4;14) происходит хромосомная транслокация, при которой локус 4p16.3 WHSC1 сливается с локусом 14q32. Результатом t(4;14) при множественной миеломе является то, что ген WHSC1 попадает под транскрипционный контроль промоторной/энхансерной области гена тяжелой цепи иммуноглобулина (IgH). Это приводит к масштабной положительной регуляции и сверхэкспрессии WHSC1 (Chesi et al., Blood 92:3025-3034 (1998)). Сверхэкспрессия WHSC1 приводит к глобальному увеличению диметилирования гистона H3 по 36-му лизину (H3K36me₂). (Kuo et al., Mol. Cell 44:609-620 (2011)). На данный момент WHSC1 признан движущим фактором в патогенезе t(4;14). Как и WHSC1, SETD2 также метилирует H3K36, добавляя третью метильную группу (H3K36me₃, триметилирование) с использованием WHSC1-катализируемого H3K36me₂ в качестве своего субстрата. SETD2 является единственной известной HMT, способной катализировать триметилирование H3K36.

[0694] Основываясь на чувствительности клеточных линий множественной миеломы с t(4;14) к ингибированию SETD2 (как продемонстрировано в представленном ниже примере), онкогенная функция, возникающая в результате повышения уровня H3K36me₂, обусловленного сверхэкспрессией WHSC1 при ММ с t(4;14), вероятно, также нуждается в способности SETD2 добавлять дополнительную метильную группу. Другими словами, ингибирование SETD2 в клетках множественной миеломы с t(4;14) зависит от сверхэкспрессии WHSC1. Следовательно, не желая привязываться к какой-либо теории, считается, что аберрантный H3K36me₂, обусловленный сверхэкспрессией WHSC1 при ММ с t(4;14), дает дополнительные субстраты для триметилирования, что приводит к онкогенной зависимости от SETD2.

[0695] Термин "множественная миелома с отличной от t(4;14)" или "ММ с отличной от t(4;14)" относится к подклассу ММ, при которой присутствует хромосомная транслокация, отличная от t(4;14). Например, к числу транслокаций при "множественной миеломе с отличной от t(4;14)", относятся, например, t(14;16), t(14;20), t(8;14), t(11;14) и t(6;14).

[0696] Термин "фармацевтический состав" относится к лекарственному препарату в форме, способствующей тому, чтобы биологическая активность активного ингредиента(-ов) была эффективной, и который не содержит дополнительных компонентов, которые являются недопустимо токсичными для субъекта, которому вводили бы этот лекарственный состав. Такой состав может быть стерильным.

[0697] Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству

терапевтического средства (например, низкомолекулярному ингибитору SETD2), которое является эффективным для "лечения" заболевания или нарушения у субъекта или млекопитающего. В случае рака терапевтически эффективное количество средства может уменьшать количество раковых клеток, снижать пролиферацию раковых клеток, уменьшать размер опухоли, ингибировать (т. е. замедлять до некоторой степени, а в некоторых вариантах осуществления останавливать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы, ингибировать (т. е. замедлять до некоторой степени, а в некоторых вариантах осуществления останавливать) метастазирование опухоли, ингибировать до некоторой степени рост опухоли и/или ослаблять до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком. См. определение термина "лечение" в данном документе. В той степени, в которой средство может предупреждать рост существующих раковых клеток и/или уничтожать их, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим.

[0698] Термины, такие как "осуществление лечения", "лечение", "лечить", "оказывать терапевтический эффект",

"облегчение", "облегчать" или "замедление прогрессирования" относятся как к 1) терапевтическим мерам, которые излечивают, устраняют, замедляют, уменьшают тяжесть симптомов и/или останавливают прогрессирование диагностированного патологического расстройства, такого как рак; так и к 2) профилактическим или предупредительным мерам, которые предупреждают и/или замедляют развитие рака. Таким образом, к числу тех, кто нуждается в лечении, относятся те, у кого уже есть заболевание; те, кто склонны к заболеванию и те, у кого заболевание должно быть предупреждено. В определенных вариантах осуществления субъект подвергается успешному "лечению" рака в соответствии со способами по настоящему изобретению, если у пациента наблюдается один или несколько параметров из следующих: уменьшение кахексии, увеличение времени выживания, удлинение периода времени до прогрессирования опухоли, уменьшение объема опухоли, уменьшение массы опухоли и/или продление периода времени до метастазирования опухоли, продление периода времени до рецидива опухоли или прогрессирования заболевания, ответ опухоли, полный ответ (CR), частичный ответ (PR), стабилизация заболевания, выживаемость без прогрессирования заболевания (PFS), общая выживаемость (OS), причем каждый из этих показателей измеряется стандартами, установленными Национальным институтом рака и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для утверждения новых лекарственных средств. См., Johnson et al, J. Clin. Oncol. 21:1404-1411 (2003). В некоторых вариантах осуществления "терапевтический эффект," как определено выше, также охватывает уменьшение токсичности или побочных эффектов и/или улучшение переносимости.

[0699] "Введение" относится к физическому введению ингибитора SETD2, как описано в данном документе, субъекту с использованием любого из различных способов и систем доставки, известных специалистам в данной области. Пути введения включают

пероральный, мукозальный, местный, внутривенный, внутримышечный, подкожный, внутривнутрибрюшинный, спинальный или другие парентеральные пути введения, например, с помощью инъекции или инфузии. Используемый в данном документе термин "парентеральное введение" означает пути введения, включающие без ограничения внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интратекальную, внутрилимфатическую, внутриочаговую, внутрикапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, внутрикожную, внутривнутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную, эпидуральную и интратермальную инъекцию и инфузию, а также *in vivo* электропорацию. Введение может быть выполнено, например, один раз, множество раз и/или в течение одного или нескольких продолжительных периодов времени.

[0700] Все числа в настоящем изобретении, указывающие на количества, соотношения, физические свойства материалов и/или применение, следует понимать как измененные словом "приблизительно", если не указано иное. Термин "приблизительно" при ссылке на число или числовой диапазон означает, что указанное число или диапазон относится к приближительному, например, в пределах экспериментальной изменчивости (или в пределах статистической экспериментальной ошибки), и, таким образом, число или числовой диапазон могут варьировать, например, от 1% до 15% от заявленного числа или числового диапазона.

Ингибиторы SETD2

[0701] В настоящем изобретении предусмотрен способ лечения видов рака, при которых сверхэкспрессируется WHSC1, путем ингибирования гистон-метилтрансферазы SETD2. Настоящее изобретение относится к неожиданному открытию, согласно которому ингибирование SETD2, несмотря на его известные функциональные возможности в качестве супрессора опухолей, может использоваться для лечения видов рака, при которых сверхэкспрессируется другая гистон-метилтрансфераза - WHSC1. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к применению ингибитора SETD2 для лечения множественной миеломы (ММ) с t(4;14). Лечение предусматривает, в том числе, введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора SETD2 и лечение рака.

[0702] Используемый в данном документе "ингибитор SETD2" или "SETD2-ингибитор" относится к любой молекуле или соединению, которые модулируют, например подавляют, активность SETD2 человека. Например, ингибитор SETD2 может ингибировать активность гистон-метилтрансферазы SETD2. Например, ингибитор SETD2 может представлять собой соединение, которое проявляет биохимическую 50% ингибирующую концентрацию (IC₅₀) по отношению к SETD2 в анализе очищенного фермента от приблизительно 1 нМ до приблизительно 10000 нМ, от приблизительно 1 нМ до приблизительно 1000 нМ, от приблизительно 1 нМ до приблизительно 500 нМ, от приблизительно 1 нМ и приблизительно 100 нМ, от приблизительно 1 нМ до приблизительно 50 нМ или от приблизительно 1 нМ до приблизительно 10 нМ.

[0703] В некоторых вариантах осуществления "подавление (или ингибирование) активности SETD2 человека" относится к ингибированию триметилирования лизина-36 гистона 3.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2, используемый в способах по настоящему изобретению, представляет собой небольшую молекулу (т. е. молекулу с молекулярной массой менее чем приблизительно 1500 г/моль, например, от приблизительно 100 г/моль до приблизительно 1500 г/моль) химического соединения, которое селективно целенаправленно воздействует и подавляет один или несколько эффектов SETD2.

[0704] В некоторых вариантах осуществления низкомолекулярный ингибитор SETD2 представляет собой "замещенное индольное соединение", которое определено в подразделе "Определения" в разделе "ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ".

[0705] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0706] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 не представляет собой замещенное индольное соединение. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой производное синефунгина. Синефунгин представляет собой аналог S-аденозилметионина (SAM). В некоторых вариантах осуществления аналог синефунгина представляет собой N-алкил- (метил-, этил-, пропил-, бензил-)синефунгин. В некоторых вариантах осуществления N-алкилсинефунгин представляет собой N-пропилсинефунгин (Pr-SNF) или N-бензилсинефунгин (Bn-SNF). Синтез производных синефунгина и профиль их ингибирования относительно метилтрансферазы SETD2 человека описан в Zheng, W. et al., J. Am. Chem. Soc. 134:18004-18014 (2012), который включен посредством ссылки в полном его объеме.

[0707] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой соединение из традиционной китайской медицины (TCM), такое как, например, кониселин, кониферилферулат и 1-O-цисферулоил-3-O-транс-п-кумароилглицерин (FOC). См. Chang, Y. L. et al., SAR and QSAR in Environmental Research 27:589-608 (2016), которая во всей своей полноте включена посредством ссылки. Кониселин выделяют из спиртового экстракта *Comiselinum vaginatum* Thell. Кониферилферулат можно выделить из *Angelica sinensis*, *Poria cocos* (Schw.) Wolf и *Notopterygium forbesii*. FOC выделяют из корневищ *Sparganium stoloniferum*. Там же.

[0708] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 может представлять собой, например, полипептид, ДНК или РНК. Ингибитор SETD2 может также представлять собой, например, молекулу, которая специфически связывается с полипептидом SETD2, молекулу, которая специфически связывается с лигандом полипептида SETD2, антисыворотку к полипептиду SETD2, растворимому полипептиду SETD2 или растворимому полипептиду SETD2, содержащему, по сути состоящему или состоящему из внеклеточного домена полипептида SETD2.

[0709] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 может также

представлять собой, например, антитело, которое специфически связывается с полипептидом SETD2, или антигенсвязывающий фрагмент антитела, который специфически связывается с полипептидом SETD2. В некоторых вариантах осуществления антитело представляет собой поликлональное, моноклональное, мышиное, человеческое, гуманизированное или химерное антитело. Моноклональные и поликлональные антитела к SETD2 являются коммерчески доступными и могут быть приобретены, например, у Thermo Fisher Scientific и Millipore Sigma. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий фрагмент представляет собой фрагмент Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, scFv, sdFv, VH-домен или VL-домен.

[0710] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 может также представлять собой, например, RNAi, miRNA, siRNA, shRNA, антисмысловую РНК, антисмысловую ДНК, молекулу-ловушку, ДНК-ловушку, двухнитевую ДНК, одонитевую ДНК, комплексную ДНК, инкапсулированную ДНК, вирусную ДНК, плазмидную ДНК, "голую" РНК, инкапсулированную РНК, вирусную РНК, двухнитевую РНК, молекулу, способную обеспечивать РНК-интерференцию, или их комбинации, которые гибридизуются с нуклеотидной последовательностью, кодирующей полипептид SETD2.

[0711] Подавление SETD2 также может быть достигнуто с помощью технологий редактирования генов. В некоторых вариантах осуществления ингибитором SETD2 может быть, например, система коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группами (CRISPR)-Cas9. Системы CRISPR-Cas9 были описаны в литературе со случаями применения в биологии рака, и могут включать в себя, например, нуклеазу Cas9 и одиночную направляющую РНК (sgRNA). См., Sanchez-Rivera, F.J. and Jacks, T., "Applications of the CRISPR-Cas9 System in Cancer Biology," *Nat Rev Cancer* 15: 387-395 (2015); Chen, S. et al., "CRISPR-Cas9: from Genome Editing to Cancer Research," *Int. J. Biol. Sci.* 12: 1427-1436 (2016). Например, субъекту может быть введена sgRNA, нацеленная на ген SETD2, вместе с нуклеазой Cas9, что приводит в результате к удалению конкретной последовательности гена SETD2, приводя в результате к снижению активности SETD2 (т. е. ингибированию триметилирования лизина-36 гистона H3). В частности, для удаления доменов SET, AWS, PS, SRI или WW можно использовать CRISPR-Cas9. Неограничивающий пример системы CRISPR-Cas9 содержит целевую последовательность sgRNA № 1, имеющую последовательность AGCACCAGTAACAGAGCCAG (SEQ ID NO: 7), целевую последовательность sgRNA № 2, имеющую последовательность GACTGTGAACGGACAACCTGA (SEQ ID NO: 8), и mRNA Cas9. В некоторых вариантах осуществления sgRNA и mRNA Cas9 могут также содержаться каждая в отдельных векторах. В некоторых вариантах осуществления обе sgRNA могут содержаться в первом векторе, и mRNA Cas9 может содержаться во втором векторе. В некоторых вариантах осуществления sgRNA и mRNA Cas9 могут все содержаться в одном векторе. Специалистам в данной области известны реагенты и способы составления системы CRISPR-Cas9 для введения субъекту, нуждающемуся в этом.

[0712] В дополнение к системам на основе CRISPR-Cas9 для ингибирования SETD2 могут использоваться другие альтернативные системы на основе CRISPR, такие как, например, система CRISPR/Cpf1 бактерии *Francisella novicida*. См., Zetsche, B. et al., *Cell* 163:759-771 (2015); Fonfara, I et al., *Nature* 532: 517-521 (2016).

[0713] В дополнение к системам на основе CRISPR для ингибирования SETD2 можно применять другие методики редактирования генов, такие как, например, нуклеазы с "цинковыми пальцами" (ZFN), эффекторные нуклеазы, подобные активаторам транскрипции (TALEN), и сконструированные хоуминг-мегануклеазы. См, например, Maeder, M.L. and Gersbach, C.A., "Genome-editing Technologies for Gene and Cell Therapy," *Mol. Ther.* 24: 430-446 (2016); Gaj, T. et al., "ZFN, TALEN, and CRISPR/Cas-based methods for genome engineering," *Trends Biotechnol* 31:397-405 (2013); Perez-Pinera, P. et al., "Advances in targeted genome editing," *Curr Opin Chem Biol* 16:268-277 (2012).

[0714] В одном варианте осуществления ингибитор SETD2 представляет собой антисмысловую нуклеиновую кислоту или олигонуклеотид, который полностью или частично комплементарен целевой нуклеиновой кислоте, кодирующей полипептид SETD2 (ДНК или РНК), и может гибридизоваться с ней. Например, антисмысловая нуклеиновая кислота или олигонуклеотид могут быть комплементарны 5'- или 3'-нетранслируемым областям, или могут перекрывать кодон инициации трансляции (5'-нетранслируемые и транслируемые области) по меньшей мере одной молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей SETD2. В качестве неограничивающих примеров антисмысловые олигонуклеотиды могут быть нацелены на гибридизацию со следующими областями: кэп-область mRNA, сайт инициации трансляции; сайт терминации трансляции; сайт инициации транскрипции; сайт терминации транскрипции; сигнал полиаденилирования; 3'-нетранслируемая область; 5'-нетранслируемая область; 5'-кодирующая область, средняя область кодирования; 3'-кодирующая область; сайты инициации репликации ДНК и элонгации.

[0715] В некоторых вариантах осуществления могут быть сконструированы олигонуклеотиды, которые будут связываться с дуплексной нуклеиновой кислотой (т. е. ДНК:ДНК или ДНК:РНК) с образованием устойчивой тройной спирали или триплексной нуклеиновой кислоты. Такие триплексные олигонуклеотиды могут ингибировать транскрипцию и/или экспрессию нуклеиновой кислоты, кодирующей SETD2. Триплексные олигонуклеотиды конструируются с использованием правил спаривания оснований при образовании тройной спирали.

[0716] В другом дополнительном варианте осуществления в настоящем способе можно использовать олигонуклеотиды, которые содержат фрагменты, содержащие не встречающиеся в природе части. Таким образом, олигонуклеотиды могут содержать измененные фрагменты сахаров или связи между сахарами. Иллюстративными примерами среди таковых являются фосфотиоат и другие серосодержащие соединения, которые известны из уровня техники. В предпочтительных вариантах осуществления по меньшей мере одна из сложных фосфодиэфирных связей олигонуклеотида была замещена

структурой, которая действует для усиления способности композиций проникать в область клеток, где расположена РНК, активность которой подлежит модулированию. Предпочтительно, чтобы такие замены содержали фосфотиоатные связи, метилфосфонатные связи или короткоцепочечные алкильные или циклоалкильные структуры.

[0717] В других вариантах осуществления фосфодиэфирные связи замещены структурами, которые являются одновременно по сути неионными и нехиральными, или структурами, которые являются хиральными и энантиомерно специфическими. Специалисты средней квалификации в данной области смогут выбрать другие связи для применения в раскрытых способах, включая инвертированные конечные нуклеотиды.

[0718] Олигонуклеотиды могут также включать в себя соединения, которые включают по меньшей мере некоторые модифицированные формы оснований. Таким образом, также можно использовать пурины и пиримидины, отличные от тех, которые встречаются в природе. Подобным образом также могут быть модифицированы фуранозильные части нуклеотидных субъединиц. Примерами таких модификаций являются 2'-О-алкил- и 2'-галогензамещенные нуклеотиды. Некоторые неограничивающие примеры модификаций в 2'-положении фрагментов сахара включают OH, SH, SCH₃, F, OCH₃, OCN, O(CH₂), NH₂ и O(CH₂)_nCH₃, где n составляет от 1 до приблизительно 10. Такие олигонуклеотиды функционально взаимозаменяемы природными олигонуклеотидами или синтезированными олигонуклеотидами, которые имеют одно или несколько отличий от естественной структуры. Все такие аналоги охвачены данным документом при условии, что они эффективно функционируют для гибридизации с по меньшей мере одной молекулой нуклеиновой кислоты, кодирующей SETD2, и ингибируют таким образом ее функции.

[0719] Полипептид, антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция, которые "выделены", представляют собой полипептид, антитело, полинуклеотид, вектор, клетку или композицию, которые находятся в форме, не встречающейся в природе. Выделенные полипептиды, антитела, полинуклеотиды, векторы, клетки или композиции включают таковые, которые были очищены до степени, в которой они больше не встречаются в природе. В некоторых вариантах осуществления антитело, полинуклеотид, вектор, клетка или композиция, которые выделены, являются по сути чистыми. Используемый в данном документе термин "по сути чистый" относится к материалу, который является на по меньшей мере 50% чистым (т. е. не содержит загрязнителей), на по меньшей мере 90% чистым, на по меньшей мере 95% чистым, на по меньшей мере 98% или на по меньшей мере 99% чистым.

[0720] Термины "полинуклеотид" или "нуклеиновая кислота", используемые в данном документе взаимозаменяемо, относятся к полимерам любой длины, состоящим из нуклеотидов, и включают как ДНК, так и РНК. Нуклеотиды могут представлять собой дезоксирибонуклеотиды, рибонуклеотиды, модифицированные нуклеотиды или основания и/или их аналоги, или любой субстрат, который может быть включен в

полимер с помощью ДНК- или РНК-полимеразы. Полинуклеотид может содержать модифицированные нуклеотиды, такие как метилированные нуклеотиды и их аналоги. В случае присутствия модификация нуклеотидной структуры может быть передана до или после сборки полимера. Последовательность нуклеотидов может быть прервана ненуклеотидными компонентами.

[0721] Термины "полипептид", "пептид" и "белок" используются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к полимерам любой длины, состоящим из аминокислот. Полимер может быть линейным или разветвленным, он может содержать модифицированные аминокислоты, и он может прерываться не аминокислотами. Термины также охватывают аминокислотный полимер, который был модифицирован естественно или с вмешательством; например, путем образования дисульфидной связи, гликозилирования, липидизации, ацетилирования, фосфорилирования или любых других манипуляций или модификаций, таких как конъюгация с метящим компонентом. В определение также включены, например, полипептиды, содержащие один или несколько аналогов аминокислот (включающие, например, не встречающиеся в природе аминокислоты и т. д.), а также другие модификации, известные из уровня техники. Известно, что поскольку полипептиды по настоящему изобретению основаны на антителах, в определенных вариантах осуществления полипептиды могут встречаться в виде отдельных цепей или ассоциированных цепей.

[0722] Термины "идентичный" или процент "идентичности" в контексте двух или более нуклеиновых кислот или полипептидов относятся к двум или более последовательностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный процент нуклеотидов или аминокислотных остатков, которые являются одинаковыми при их сравнении и выравнивании (с введением гэпов, если это необходимо) для максимального соответствия, не рассматривая при этом какие-либо консервативные аминокислотные замещения как часть идентичности последовательности. Процент идентичности может быть измерен с использованием программного обеспечения или алгоритмов для сравнения последовательностей или путем визуальной проверки.

[0723] Из уровня техники известны разные алгоритмы и программное обеспечение, которые могут использоваться для выравнивания аминокислот или нуклеотидных последовательностей. Одним таким неограничивающим примером алгоритма выравнивания последовательностей является алгоритм, описанный в Karlin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 87:2264-2268 (1990), который модифицирован в Karlin et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 90:5873-5877 (1993) и включен в программы NBLAST и XBLAST (Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402 (1991)). В определенных вариантах осуществления может использоваться Gapped BLAST, как описано в Altschul et al., Nucleic Acids Res. 25:3389-3402 (1997). BLAST-2, WU-BLAST-2 (Altschul et al., Methods in Enzymology 266:460-480 (1996)), ALIGN, ALIGN-2 (Genentech, Южный Сан-Франциско, штат Калифорния, США) или Megalign (DNASTAR), которые представляют собой дополнительные общедоступные компьютерные программы, которые можно использовать для выравнивания

последовательностей. В определенных вариантах осуществления процент идентичности между двумя нуклеотидными последовательностями определен с использованием программы GAP в программном обеспечении GCG (например, с использованием матрицы NWSgapdna.CMP и штрафа за открытие гэпа, составляющего 40, 50, 60, 70 или 90, и штрафа за продолжение гэпа, составляющего 1, 2, 3, 4, 5 или 6). В определенных альтернативных вариантах осуществления программа GAP в пакете программного обеспечения GCG, которая внедряет алгоритм Нидлмана-Вунша (J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970)), может использоваться для определения процента идентичности между двумя аминокислотными последовательностями (например, с использованием либо матрицы Blossum 62, либо матрицы PAM250, и штрафа за открытие гэпа, составляющего 16, 14, 12, 10, 8, 6 или 4, и штрафа за продолжение гэпа, составляющего 1, 2, 3, 4, 5).

[0724] В качестве альтернативы в определенных вариантах осуществления процент идентичности между нуклеотидными или аминокислотными последовательностями определяют с использованием алгоритма Майерса и Миллера (CABIOS, 4:11-17 (1989)). Например, процент идентичности может быть определен с использованием программы ALIGN (версия 2.0) и с использованием PAM120 с таблицей оснований, и штрафа за продолжение гэпа, составляющего 12, и штрафа за пропуск в последовательности, составляющего 4. Подходящие параметры максимального выравнивания путем использования специального программного обеспечения для выравнивания могут быть определены специалистом в данной области. В определенных вариантах осуществления используются параметры по умолчанию программного обеспечения для выравнивания. В определенных вариантах осуществления процент идентичности "X" первой аминокислотной последовательности относительно второй аминокислотной последовательности рассчитывается как $100 \times (Y/Z)$, где Y представляет собой число аминокислотных остатков, оцененных как идентичные совпадения при выравнивании первой и второй последовательностей (в соответствии с визуальным осмотром или конкретной программой для выравнивания последовательностей), и Z представляет собой общее число остатков во второй последовательности. Если длина первой последовательности превышает длину второй последовательности, то процент идентичности первой последовательности относительно второй последовательности будет выше, чем процент идентичности второй последовательности относительно первой последовательности.

[0725] В качестве неограничивающего примера то, характеризуется ли какой-либо конкретный полинуклеотид определенной процентной идентичностью последовательности (например, является ли на по меньшей мере 80% идентичным, на по меньшей мере 85% идентичным, на по меньшей мере 90% идентичным и в определенных вариантах осуществления на по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98% или 99% идентичным) относительно эталонной последовательности в определенных вариантах осуществления может быть определено с использованием программы Bestfit (Висконсинский пакет для анализа последовательностей, версия 8 для Unix, Genetics Computer Group, University

Research Park, 575 Science Drive, Мэдисон, штат Висконсин 53711, США). В Bestfit используется алгоритм локальной гомологии, изложенный в Smith и Waterman, *Advances in Applied Mathematics* 2: 482-489 (1981), для нахождения наилучшего сегмента гомологии между двумя последовательностями. В случае использования Bestfit или любой другой программы для выравнивания последовательностей для определения того, является ли конкретная последовательность, например, на 95% идентичной последовательности сравнения в соответствии с настоящим изобретением, параметры настроены таким образом, чтобы процент идентичности рассчитывался по всей длине эталонной нуклеотидной последовательности и чтобы допускались гэпы в гомологии не более 5% от общего числа нуклеотидов в эталонной последовательности.

[0726] В некоторых вариантах осуществления две нуклеиновые кислоты или два полипептида, описанные в данном документе, являются по сути идентичными, что означает то, что они характеризуются по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, и в некоторых вариантах осуществления по меньшей мере 95%, 96%, 97%, 98%, 99% идентичностью нуклеотидных или аминокислотных остатков при сравнении и выравнивании для максимального соответствия, измеренного с использованием алгоритма сравнения последовательностей или визуального осмотра. В определенных вариантах осуществления существует идентичность в области последовательностей, длина которой составляет по меньшей мере приблизительно 10, приблизительно 20, приблизительно 40-60 остатков или любое целое значение между ними, или более длинной области чем 60-80 остатков, составляющей по меньшей мере приблизительно 90-100 остатков, или последовательности по сути идентичны по всей длине сравниваемых последовательностей, такой как, например, кодирующая область нуклеотидной последовательности.

[0727] В качестве альтернативы, векторы экспрессии, полученные из ретровирусов, аденовирусов, герпесвирусов или вируса коровьей оспы или из разных бактериальных плазмид могут применяться для доставки нуклеотидных последовательностей к целевым органу, ткани или популяции клеток. Способы, которые хорошо известны специалистам в данной области, могут применяться для конструирования рекомбинантных векторов, которые будут экспрессировать последовательность нуклеиновой кислоты, комплементарную последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей полипептид SETD2 человека.

[0728] РНК-интерференция (RNAi) представляет собой процесс посттранскрипционного сайленсинга генов, который индуцирован miRNA или dsRNA (малая интерферирующая РНК; siRNA) и применялся для модуляции экспрессии генов. RNAi может использоваться в описанном в данном документе терапевтическом способе ингибирования SETD2. Обычно RNAi осуществляется за счет контакта клеток с двухнитевой siRNA или малой шпилечной РНК (shRNA). Однако манипулирование РНК вне клеток является очень трудоемким из-за чувствительности РНК к деградации. Таким

образом, в данный документ также включены композиции дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), кодирующие молекулы малых интерферирующих РНК (siRNA) или молекулы промежуточных соединений siRNA (таких как shRNA), содержащие одну нить siRNA, подлежащую для использования. Соответственно, настоящая заявка предусматривает выделенную молекулу ДНК, которая включает в себя экспрессируемую матричную нуклеотидную последовательность с длиной, составляющей по меньшей мере приблизительно 16 нуклеотидов, кодирующую промежуточную siRNA, которая, являясь компонентом siRNA, опосредует РНК-интерференцию (RNAi) целевой РНК. Настоящая заявка дополнительно затрагивает использование РНК-интерференции (RNAi) для модуляции экспрессии молекул нуклеиновой кислоты, кодирующих SETD2 в клетках-мишенях. Хотя терапевтические случаи применения не ограничиваются конкретным механизмом действия, RNAi может предусматривать деградацию матричной РНК (например, mRNA генов SETD2) с помощью РНК-индуцированного комплекса сайленсинга (RISC), который предупреждает трансляцию транскрибированной целевой mRNA. В качестве альтернативы она может также предусматривать метилирование геномной ДНК, которое выключает транскрипцию целевого гена. Подавление экспрессии генов, обусловленное RNAi, может быть временным или может быть более устойчивым, даже постоянным.

[0729] "Малая интерферирующая РНК" (siRNA) также может использоваться в способах по настоящему изобретению в качестве ингибитора SETD2. siRNA относится к молекуле любой нуклеиновой кислоты, способной к опосредованию РНК-интерференции (RNAi) или сайленсингу генов. Например, siRNA могут представлять собой молекулы двухнитевой РНК с длиной, составляющей от приблизительно 10 до приблизительно 30 нуклеотидов, которые названы по их способности специфически препятствовать экспрессии белка (например, экспрессии белка SETD2). В одном варианте осуществления siRNA по настоящему изобретению имеют длину 12-28 нуклеотидов, более предпочтительно длину 15-25 нуклеотидов, еще более предпочтительно длину 19-23 нуклеотида и наиболее предпочтительно длину 21-23 нуклеотида. Следовательно, предпочтительные siRNA имеют длину 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28 нуклеотидов. Как используется в данном документе, молекулы siRNA не должны ограничиваться молекулами, содержащими только РНК, но дополнительно включают химически модифицированные нуклеотиды и ненуклеотидные соединения. siRNA могут быть сконструированы для снижения экспрессии SETD2 в клетке-мишени за счет РНК-интерференции. siRNA могут содержать смысловую область и антисмысловую область, где антисмысловая область содержит последовательность, комплементарную последовательности mRNA для молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей SETD2, и смысловая область содержит последовательность, комплементарную антисмысловой последовательности mRNA гена. Молекула siRNA может быть собрана из двух фрагментов нуклеиновой кислоты, где один фрагмент содержит смысловой участок, а второй фрагмент содержит антисмысловую область молекулы siRNA. Смысловая область

и антисмысловая область могут также быть ковалентно связаны посредством линкерной молекулы. Линкерная молекула может представлять собой полинуклеотидный линкер или линкер, не являющийся полинуклеотидным.

[0730] В одном варианте осуществления ингибитор SETD2 представляет собой siRNA SETD2 человека, выбранную из группы, состоящей из: SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3 и SEQ ID NO: 4.

UAAAGGAGGUAUAUCGAAU (SEQ ID NO: 1)

GAGAGGUACUCGAUCAUAA (SEQ ID NO: 2)

GCUCAGAGUUAACGUUUGA (SEQ ID NO: 3)

CCAAAGAUUCAGACAUUAU (SEQ ID NO: 4)

[0731] Рибозим (сокращение от "фермент рибонуклеиновой кислоты", также называемый ферментативной РНК или каталитической РНК) представляет собой молекулу РНК, которая катализирует химическую реакцию. Некоторые рибозимы могут играть важную роль в качестве терапевтических средств как ферменты, которые нацелены на определенные последовательности РНК, как биодатчики и для случаев применения в функциональной геномике и открытии генов. Рибозимы могут быть генетически сконструированы для специфического расщепления транскрипта гена из молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей SETD2, экспрессию которого требуется подавить.

[0732] Доставка гена или генетического материала внутрь клетки (частично или полностью кодирующей последовательность, которая будет снижать экспрессию SETD2) является первым шагом в лечении генной терапии любого нарушения. Большое количество способов доставки хорошо известно специалистам в данной области. Для случаев применения в генной терапии *in vivo* или *ex vivo* предпочтительно вводят нуклеиновые кислоты. Невирусные векторные системы доставки предусматривают ДНК-плазмиды, "голую" нуклеиновую кислоту и нуклеиновую кислоту в комплексе со средством доставки, таким как липосома. Вирусные векторные системы доставки включают ДНК- и РНК-вирусы, которые после доставки в клетку имеют либо эписомальные, либо интегрированные геномы.

[0733] Использование вирусных систем на основе РНК или ДНК для доставки нуклеиновых кислот предусматривает преимущества высокоразвитых процессов нацеливания вируса на конкретные клетки в организме и передачи вирусной нагрузки в ядро. Вирусные векторы могут быть введены пациентам непосредственно (*in vivo*) или могут использоваться для обработки клеток *in vitro*, и модифицированные клетки затем вводятся пациентам (*ex vivo*). Традиционные вирусные системы для доставки нуклеиновых кислот могли бы предусматривать для переноса генов ретровирусные, лентивирусные, аденовирусные, векторы на основе аденоассоциированного вируса и вируса простого герпеса. В настоящее время вирусные векторы являются наиболее эффективным и универсальным способом переноса генов в клетки-мишени и целевые ткани. Интеграция в геном хозяина возможна с применением способов переноса генов с использованием ретровирусов, лентивирусов и аденоассоциированных вирусов, что часто

приводит в результате к длительной экспрессии вставленного трансгена. Более того, высокая эффективность трансдукции наблюдалась во многих различных типах клеток и целевых тканях.

[0734] В тех случаях применения, когда предпочтительной является временная экспрессия нуклеиновой кислоты, обычно используют системы на основе аденовирусов. Векторы на основе аденовирусов способны к очень высокой эффективности трансдукции во многих типах клеток и не требуют клеточного деления. При использовании таких векторов были достигнуты высокий титр и уровни экспрессии. Этот вектор может быть получен в больших количествах в относительно простой системе. Векторы на основе аденоассоциированного вируса ("AAV") также используются для трансдукции клеток целевыми нуклеиновыми кислотами, например, в получении нуклеиновых кислот и пептидов *in vitro* и для процедур генной терапии *in vivo* и *ex vivo*.

[0735] Рекомбинантные векторы на основе аденоассоциированного вируса (rAAV) являются перспективными альтернативными системами доставки генов на основе дефектного и непатогенного парвовирусного аденоассоциированного вируса 2 типа. Все векторы получены из плазмиды, которая сохраняет только инвертированные терминальные повторы AAV размером 145 п. о., фланкирующие кассету экспрессии трансгена. Ключевыми особенностями этой векторной системы являются эффективный перенос генов и устойчивая доставка трансгена благодаря интеграции в геномы клеток, подвергающихся трансдукции.

[0736] Рекомбинантные аденовирусные векторы (Ad) с дефицитом репликации преимущественно применяются в генной терапии с временной экспрессией, поскольку они могут быть получены с высоким титром, и они инфицируют ряд различных типов клеток. Большинство аденовирусных векторов сконструированы так, чтобы трансген замещал гены E1a, E1b и E3 Ad; впоследствии вектор с дефектом репликации размножается в человеческих клетках клеточной линии 293, которые обеспечивают функцию удаленного гена в транс-положении. Ad-векторы могут осуществлять трансдукцию многих типов тканей *in vivo*, включая неделящиеся, дифференцированные клетки, такие как те, которые находятся в тканях печени, почек и мышц. Традиционные Ad-векторы имеют большую способность к переносу.

[0737] Во многих случаях применения генной терапии желательно, чтобы вектор для генной терапии доставлялся с высокой степенью специфичности к конкретному типу ткани, такому как, например, глиальные клетки. Как правило, вирусный вектор модифицирован таким образом, чтобы иметь специфичность к данному типу клеток за счет экспрессии лиганда в виде слитого белка с белком вирусной оболочки на внешней поверхности вирусов. Выбранный лиганд обладает сродством к рецептору, о котором известно, что он присутствует в типе клеток, представляющем интерес.

[0738] Векторы генной терапии могут быть доставлены *in vivo* с помощью введения отдельному субъекту, как правило, с помощью системного введения (например, внутривенной, внутриопухолевой, внутрибрюшинной, внутримышечной, подкожной или

внутричерепной инфузии) или местного применения. В качестве альтернативы векторы могут быть доставлены в клетки *ex vivo*, такие как клетки, эксплантированные от отдельного пациента (например, лимфоциты, аспираты костного мозга или биопсия ткани), или универсальные донорские гематопозитические стволовые клетки с последующей повторной имплантацией клеток субъекту, обычно после отбора клеток, в которые был внедрен вектор.

[0739] В одном варианте осуществления стволовые клетки применяют в процедурах *ex vivo* для трансфекции клеток и генной терапии. Преимуществом применения стволовых клеток является то, что они могут быть дифференцированы в другие типы клеток *in vitro*, или могут быть введены млекопитающим (таким как донор клеток), где они будут приживаться в соответствующем месте (как например, в костном мозге). Известны способы дифференцировки CD34⁺ клеток *in vitro* в клинически важные типы иммунных клеток с использованием цитокинов, таких как, например, GM-CSF, IFN- γ и TNF- α .

[0740] Стволовые клетки выделяют для трансдукции и дифференцировки с применением известных способов. Например, стволовые клетки могут быть выделены из клеток костного мозга путем пэннинга клеток костного мозга с помощью антител, которые связываются с нежелательными клетками, такими как CD4⁺ и CD8⁺ (Т-клетки), CD45⁺ (все В-клетки), GR-1 (гранулоциты) и Iad (дифференцированные антигенпрезентирующие клетки).

Введение ингибиторов SETD2

[0741] Подходящие способы введения ингибитора SETD2, описанные в данном документе, будут основаны на природе ингибитора (т. е. небольшая молекула, ДНК, РНК, белок, антитело) и широко известны специалистам в данной области. Ингибиторы SETD2, описанные в данном документе, могут быть введены пероральным, парентеральным, подкожным, внутривенным, внутримышечным, внутрибрюшинным, трансдермальным, интратекальным, интраназальным, трансмукозальным, внутриопухолевым, ректальным, интравагинальным или буккальным путем, или путем ингаляции. Например, могут быть выбраны внутривенная инъекция, такая как капельное вливание, внутримышечная инъекция, внутрибрюшинная инъекция, подкожная инъекция, суппозитории, промывание кишечника, пероральные таблетки с кишечнорастворимой оболочкой и т. п., и надлежащий способ введения может быть выбран в зависимости от возраста и состояния пациента. Ингибиторы SETD2, описанные в данном документе, могут быть введены системно (например, с помощью внутривенной инъекции) или локально (например, интратекально, внутрь опухоли или внутрь лимфатического узла).

[0742] Подходящая доза ингибитора SETD2 по настоящему изобретению зависит от нескольких факторов, таких как, например, тип рака, который подлежит лечению, тяжесть, течение и стадия рака, ответная реакция рака, предшествующая терапия, клиническая история пациента и так далее, все на усмотрение лечащего врача. В некоторых вариантах осуществления доза ингибитора SETD2 составляет от

приблизительно 0,01 мг/кг до приблизительно 1000 мг/кг от массы тела. В некоторых вариантах осуществления доза ингибитора SETD2 составляет от приблизительно 1 мг/кг до приблизительно 500 мг/кг от массы тела. В некоторых вариантах осуществления доза ингибитора SETD2 составляет от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 50 г/сутки; от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 25 г/сутки; от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 10 г/сутки; от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 3 г/сутки или от приблизительно 0,1 мг/сутки до приблизительно 1 г/сутки. В качестве альтернативы доза ингибитора SETD2 находится в диапазоне от 1 до 2000 мг, и предпочтительно от 100 до 1000 мг на пациента.

[0743] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 можно вводить один раз или в течение серии процедур лечения, длящихся от нескольких дней до нескольких месяцев, или до тех пор, пока не произойдет выздоровление или не будет достигнуто уменьшение болезненного состояния (например, уменьшение размера опухоли).

[0744] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы SETD2, описанные в данном документе, можно давать один или несколько раз в день, неделю, месяц или год. В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 дают один раз каждый день, один раз в два дня, один раз в три дня или один раз в четыре дня. В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 дают два раза в день, три раза в день или четыре раза в день. В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 дают один раз в неделю. В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 дают один раз каждые две недели. В определенных вариантах осуществления ингибитор SETD2 дают один раз каждые три недели. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 дают один раз каждые четыре недели. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 дают один раз в месяц.

[0745] В некоторых вариантах осуществления ингибиторы SETD2, описанные в данном документе, могут быть введены в исходной более высокой "нагрузочной" дозе с последующими одной или несколькими более низкими дозами. В некоторых вариантах осуществления частота введения также может изменяться. В некоторых вариантах осуществления схема дозирования может предусматривать введение исходной дозы с последующими дополнительными дозами (или "поддерживающими" дозами) два раза в день, один раз в день, один раз в два дня, один раз в три дня или один раз в неделю. Например, схема дозирования может включать введение начальной нагрузочной дозы с последующей ежедневной поддерживающей дозой, составляющей, например, половину исходной дозы. Или схема дозирования может включать введение исходной нагрузочной дозы с последующей поддерживающей дозой, составляющей, например, половину исходной дозы через день. Или схема дозирования может включать введение трех исходных доз в течение 3 дней с последующими поддерживающими дозами, например, одного и того же количества через день.

[0746] Специалист средней квалификации в данной области поймет, что вводимая

доза, путь введения и частота введения будут варьироваться в зависимости от обстоятельств конкретного субъекта, подвергаемого лечению, и с учетом таких факторов как возраст, пол, состояние здоровья и вес реципиента, состояния или нарушения, подлежащих лечению, тяжести расстройства, типа сопутствующего(-их) лечения(-й), если таковое(-ые) имеется(имются), и характера требуемого эффекта.

[0747] Специалист в данной области также поймет, что доза ингибитора SETD2 и/или частота введения могут меняться в течение курса терапии (снижаться или повышаться) в зависимости от клинического ответа пациента, побочных эффектов и т. д., или во время различных фаз терапии (т. е. лечения или поддерживающей терапии).

Фармацевтические композиции

[0748] Ингибиторы SETD2, применяемые в способах, описанных в данном документе, могут быть составлены в фармацевтические композиции, подходящие для введения субъектам, нуждающимся в этом (т. е. субъектам, страдающим раковыми заболеваниями, при которых сверхэкспрессируется WHSC1). Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к получению одного или нескольких средств, которые описаны в данном документе (например, ингибитора SETD2), или их физиологически приемлемых солей или пролекарств с другими химическими компонентами, включая без ограничения фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные вещества, смазочные средства, буферные средства, антибактериальные средства, объемообразующие средства (например, маннит), антиоксиданты (например, аскорбиновая кислота или бисульфит натрия) и т. п. Целью данной фармацевтической композиции является облегчение введения средства(-ств) субъекту.

[0749] Термины "фармацевтически приемлемый носитель", "вспомогательные вещества", "вспомогательное средство", "физиологически приемлемая среда-носитель" и т. п. могут пониматься как ссылка на приемлемые носитель или вспомогательное средство, которые могут быть введены пациенту вместе с ингибитором SETD2, описанным в данном документе, и которые не уничтожают или не нейтрализуют его фармакологическую активность. В контексте данного документа фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество включает без ограничения любые растворители, дисперсионные среды или другие жидкие носители, дисперсионные или суспендирующие добавки, разбавители, гранулирующие и/или диспергирующие средства, поверхностно-активные средства, изотонические средства, загущающие или эмульгирующие средства, консерванты, связывающие вещества, смазочные вещества или масло, краситель, подсластитель или ароматизаторы, стабилизаторы, антиоксиданты, противомикробные или противогрибковые средства, средства, регулирующие осмоляльность, средства, регулирующие pH, буферы, хелатирующие средства, криопротекторы и/или объемообразующие средства, подходящие для конкретной требуемой лекарственной формы. Различные вспомогательные вещества для получения фармацевтических композиций и методики получения композиции широко известны из уровня техники (см.

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, A. R. Gennaro (Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2006; включенный в данный документ посредством ссылки в полном его объеме).

[0750] Иллюстративные разбавители включают без ограничения карбонат кальция или натрия, фосфат кальция, гидрофосфат кальция, фосфат натрия, лактозу, сахарозу, целлюлозу, микрокристаллическую целлюлозу, каолин, маннит, сорбит и т. д. и/или их комбинации.

[0751] Иллюстративные гранулирующие и/или диспергирующие средства включают без ограничения виды крахмала, прежелатинизированные виды крахмала или микрокристаллический крахмал, альгиновую кислоту, гуаровую камедь, агар, поли(винилпирролидон), (провидон), поперечносшитый поли(винилпирролидон) (кросповидон), целлюлозу, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поперечносшитую натрийкарбоксиметилцеллюлозу (кроскармеллозу), силикат магния и алюминия (VEEGUM[®]), лаурилсульфат натрия и т. д. и/или их комбинации.

[0752] Иллюстративные поверхностно активные средства и/или эмульгаторы включают без ограничения природные эмульгаторы (например, аравийскую камедь, агар, альгиновую кислоту, альгинат натрия, трагакант, хондрукс, холестерин, ксантан, пектин, желатин, яичный желток, казеин, ланолин, холестерин, воск и лецитин), сложные эфиры сорбитана и жирных кислот (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат [TWEEN[®]80], сорбитанмонопальмитат [SPAN[®]40], глицерилмоноолеат, сложные эфиры полиоксиэтилена, сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот (например, CREMOPHOR[®]), эфиры полиоксиэтилена (например, полиоксиэтиленлауриловый эфир [BRIJ[®]30]), PLUORINC[®]F 68, POLOXAMER[®]188 и т. д.) и/или их комбинации.

[0753] Иллюстративные связывающие средства включают без ограничения крахмал, желатин, сахара (например, сахарозу, глюкозу, декстрозу, декстрин, мелассу, лактозу, лактит, маннит), аминокислоты (например, глицин), природные и синтетические смолы (например, аравийская камедь, альгинат натрия), этилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и т. д. и их комбинации.

[0754] Иллюстративные антиоксиданты включают без ограничения альфа-токоферол, аскорбиновую кислоту, аскорбилпальмитат, бензиловый спирт, бутилированный гидроксианизол, м-крезол, метионин, бутилированный гидрокситолуол, монотиоглицерин, метабисульфит натрия или калия, пропионовую кислоту, пропилгаллат, аскорбат натрия и т. д. и их комбинации.

[0755] Иллюстративные хелатирующие средства включают без ограничения этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA), моногидрат лимонной кислоты, динатрия эдетат, фумаровую кислоту, яблочную кислоту, фосфорную кислоту, натрия эдетат, винную кислоту, тринатрия эдетат и т. д. и их комбинации.

[0756] Иллюстративные противомикробные или противогрибковые средства включают без ограничения бензалкония хлорид, бензетония хлорид, метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, бензойную кислоту, гидроксibenзойную

кислоту, бензоат калия или натрия, сорбат калия или натрия, пропионат натрия, сорбиновую кислоту и т. д. и их комбинации.

[0757] Иллюстративные консерванты включают без ограничения витамин А, витамин С, витамин Е, бета-каротин, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, бутилированный гидроксианизол, этилендиамин, лаурилсульфат натрия (SLS), лауриловый эфир сульфата натрия (SLES) и т. д. и их комбинации.

[0758] Иллюстративные буферы для контроля pH могут включать без ограничения фосфат натрия, цитрат натрия, сукцинат натрия, гистидин (или гистидин-HCl), малат натрия, карбонат натрия и т. д. и/или их комбинации.

[0759] Иллюстративные смазывающие средства включают без ограничения стеарат магния, стеарат кальция, стеариновую кислоту, диоксид кремния, тальк, солод, гидрогенизированные растительные масла, полиэтиленгликоль, бензоат натрия, лаурилсульфат натрия или магния и т. д. и их комбинации.

[0760] Фармацевтическая композиция или фармацевтический состав, описанные в данном документе, могут содержать криопротектор для стабилизации во время замораживания полинуклеотида, описанного в данном документе. Иллюстративные криопротекторы включают без ограничения маннит, сахарозу, трегалозу, лактозу, глицерин, декстрозу и т. д. и их комбинации.

[0761] Введение ингибитора SETD2 по настоящему описанию осуществляется любым из путей, обычно применяемых для приведения молекулы в полный контакт с опухолевыми клетками. Фармацевтические композиции, содержащие ингибитор SETD2, можно вводить любым подходящим способом, например, парентерально, внутрижелудочно, перорально, местно, ректально, вагинально, назально, буккально или посредством имплантированного резервуара. Используемый в данном документе термин "парентеральный" включает подкожный, внутривенный, внутримышечный, внутрисуставный, внутрисиновиальный, внутригрудинный, интратекальный, внутripеченочный, внутripочечный и внутричерепной методики инъекции или инфузии.

[0762] Парентеральные составы могут представлять собой однократную болюсную дозу, инфузию или нагрузочную болюсную дозу с последующей поддерживающей дозой. Такие композиции можно вводить через определенные фиксированные или варьируемые интервалы, например, два раза в неделю или один раз в неделю. В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 вводят внутривенно.

[0763] В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции можно вводить перорально в приемлемой лекарственной форме, включающей, например, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции также можно вводить в форме назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности и/или других традиционных солюбилизующих или диспергирующих средств.

[0764] Специалистам в данной области будет понятно, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от разнообразных факторов, включая применение конкретных терапевтических средств, возраст пациента, вес тела, общее состояние здоровья, пол и диету, а также время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Оценка таких факторов медицинскими работниками находится в пределах средней квалификации в данной области. Количество вводимого соединения также будет зависеть от конкретного пациента, подлежащего лечению, пути введения, типа состава, характеристик используемого соединения, тяжести заболевания и требуемого эффекта. Используемое количество может быть определено с помощью фармакологических и фармакокинетических принципов, хорошо известных из уровня техники.

Способы лечения видов рака со сверхэкспрессией WHSC1

[0765] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ лечения рака, при котором сверхэкспрессируется WHSC1, у субъекта с помощью введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества ингибитора SETD2, такого как описанный в данном документе.

[0766] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой "замещенное индольное соединение", которое определено в подразделе "Определения" в разделе "ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ".

[0767] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0768] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 не представляет собой замещенное индольное соединение. Например, ингибитор SETD2 может быть производным синефунгина, выбранным из группы, состоящей из N-пропилсинефунгина и N-бензилсинефунгина, или любым другим ингибитором SETD2, описанным в данном документе.

[0769] В некоторых вариантах осуществления сверхэкспрессию WHSC1 при указанном виде рака определяют до введения указанного ингибитора SETD2. Специалисты в данной области смогут определить экспрессию и сверхэкспрессию WHSC1 с помощью любого из многих известных и обычно используемых в данной области техники способов. Примеры включают без ограничения ПЦР (полимеразная цепная реакция) или RT-PCR, проточную цитометрию, нозерн-блоттинг, вестерн-блоттинг, ELISA (твердофазный иммуноферментный анализ), RIA (радиоиммунологический анализ), анализ экспрессии РНК с помощью генных чипов, иммуногистохимическое исследование или иммунофлуоресценцию. См., например, Slagle et al., Cancer 83:1401 (1998). Определенные варианты осуществления включают способы, в которых определяют экспрессию WHSC1 в виде РНК (транскрипцию). Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают способы, в которых определяют экспрессию белка WHSC1 в биологическом образце (т. е. ткани опухоли). См., например, Harlow et al., Antibodies: A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring

Harbor, NY, (1988); Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York 3rd Edition, (1995); Kamel and Al-Amodi, *Genomics Proteomics Bioinformatics* 15:220-235 (2017). Для нозерн-блоттинга или анализа RT-PCR РНК выделяют из образца опухолевой ткани с применением методик без использования РНКазы. Экспрессию белка WHSC1 в образцах опухолей можно измерить с помощью стандартных иммуногистохимических методик и методик иммуноокрашивания. См., например, Hudlebusch, H.R. et al., *Clinical Cancer Research* 17:2919-2933 (2011).

[0770] Уровень экспрессии, измеряемый среди различных фенотипических статусов, можно считать различающимся, например, если средний или медианный уровень экспрессии WHSC1 рассчитан как статистически значимый. Общие критерии статистической значимости включают, среди прочего, t-критерий Стьюдента, ANOVA, критерии Краскела-Уоллиса, Уилкоксона, Манна-Уитни, определение значимости для микроматричного анализа, соотношение неравенства и т. д. Биомаркеры (например, WHSC1) по отдельности или в комбинации предусматривают измерения относительной вероятности того, что субъект принадлежит к тому или иному фенотипическому статусу. Следовательно, они применимы, среди прочего, в качестве маркеров заболевания и индикаторов того, что конкретные терапевтические схемы лечения вероятно приведут к положительным результатам для пациента.

[0771] В одном варианте осуществления настоящего изобретения биологический образец получают от пациента и биологический образец анализируют для определения экспрессии WHSC1 или статуса мутации.

[0772] В другом варианте осуществления настоящего изобретения проводят нозерн-блоттинг транскрипции WHSC1 в образце, содержащем опухолевые клетки. Нозерн-анализ представляет собой стандартный способ обнаружения и/или количественного определения уровней mRNA в образце. Сначала РНК выделяют из образца, подлежащего анализу, с применением нозерн-блоттинга. При анализе образцы РНК сначала разделяют по размеру с помощью электрофореза в агарозном геле в денатурирующих условиях. Затем РНК переносят на мембрану, сшивают и гибридизируют с меченым зондом. Как правило, нозерн-гибридизация включает полимеризацию радиоактивно меченой или неизотопно меченой ДНК *in vitro* или получение олигонуклеотидов в качестве зондов для гибридизации. Как правило, мембрану, содержащую образец РНК, предварительно гибридизируют или блокируют перед гибридизацией зонда, чтобы предотвратить покрытие мембраны зондом и, таким образом, уменьшить неспецифический фоновый сигнал. После гибридизации, как правило, негибридизированный зонд удаляют промыванием с несколькими сменами буфера. Строгость условий промывки и гибридизации может быть разработана, выбрана и реализована любым практикующим специалистом в данной области техники. Обнаружение осуществляется с использованием детектируемых меченых зондов и подходящего способа обнаружения. Зонды с радиоактивной меткой и без нее и их применение широко известны в уровне техники. Присутствие и/или относительные

уровни экспрессии WHSC1 могут быть количественно определены с применением, например, измерения оптической плотности.

[0773] В другом варианте осуществления экспрессию WHSC1 и/или статус мутации определяют с применением RT-PCR. RT-PCR позволяет в режиме реального времени определять прогресс амплификации ПЦР целевого гена. Конструирование праймеров и зондов, необходимых для определения экспрессии и/или статуса мутации WHSC1, находится в пределах квалификации практикующего специалиста в данной области техники. RT-PCR можно использовать для определения уровня РНК, кодирующей WHSC1, в образце опухолевой ткани. В одном варианте осуществления настоящего изобретения РНК из биологического образца выделяют в условиях отсутствия РНКазы, а затем превращают в ДНК с помощью обработки обратной транскриптазой. Способы преобразования РНК в ДНК с помощью обратной транскриптазы широко известны из уровня техники. Описание ПЦР приводится в следующих ссылках: Mullis et al., Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol. 51:263 (1986); EP 50424; EP 84796; EP 258017; EP 237362; EP 201184; патенты США №№ 4683202; 4582788; 4683194.

[0774] Зонды для RT-PCR зависят от 5'-3'-нуклеазной активности ДНК-полимеразы, применяемой для ПЦР для гидролиза олигонуклеотида, который гибридизуют с целевым ампликоном (геном WHSC1). Зонды для RT-PCR представляют собой олигонуклеотиды, которые содержат флуоресцентный репортерный краситель, присоединенный к 5'-концу, и фрагмент, представляющий собой гасящее вещество, связанный с 3'-концом (или наоборот). Такие зонды разработаны для гибридизации с внутренней областью продукта ПЦР. В негибридизованном состоянии близость флуоресцентной молекулы и молекул гасящего вещества препятствует обнаружению флуоресцентного сигнала от зонда. Во время амплификации ПЦР, когда полимераза реплицирует матрицу, с которой связан зонд для RT-PCR, 5'-3'-нуклеазная активность полимеразы расщепляет зонд. Это разделяет флуоресцентный и гасящий красители, и FRET больше не возникает. Таким образом, степень флуоресценции увеличивается в каждом цикле пропорционально степени расщепления зонда. Сигнал флуоресценции, испускаемый в результате реакции, можно измерить или проследить с течением времени, используя коммерчески доступное оборудование с использованием обычных и традиционных методик.

[0775] В другом варианте осуществления настоящего изобретения экспрессию белков, кодируемых WHSC1, обнаруживают с помощью вестерн-блоттинга. Вестерн-блоттинг (также известный как иммуноблоттинг) представляет собой способ обнаружения белка в данном образце гомогената или экстракта ткани. В нем используют гель-электрофорез для разделения денатурированных белков по массе. Затем белки переносят из геля на мембрану (например, нитроцеллюлозу или поливинилиденфторид (PVDF)), где их обнаруживают с применением первичного антитела, которое специфически связывается с белком. Затем связанное антитело может быть обнаружено вторичным антителом, которое конъюгировано с детектируемой меткой (например, биотином,

пероксидазой хрена или щелочной фосфатазой). Обнаружение сигнала вторичной метки указывает на присутствие белка.

[0776] В другом варианте осуществления настоящего изобретения экспрессию белка, кодируемого WHSC1, обнаруживают с помощью иммуноферментного анализа (ELISA). В одном варианте осуществления настоящего изобретения "сэндвич-ELISA" включает покрытие планшета захватывающим антителом; добавление образца, в котором любой присутствующий антиген связывается с захватывающим антителом; добавление выявляющего антитела, которое также связывает антиген; добавление вторичного антитела, связанного с ферментом, которое связывается с выявляющим антителом; и добавление субстрата, который с помощью фермента на вторичном антителе превращается в выявляемую форму. Обнаружение сигнала вторичного антитела указывает на присутствие антигенного белка WHSC1.

[0777] Многочисленные типы рака, при которых сверхэкспрессируется WHSC1, можно лечить с использованием раскрываемых способов и фармацевтических композиций. В некоторых вариантах осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака надпочечника, карциномы ацинарных клеток, акустической невromы, акральной лентигинозной меланомы, акроспиромы, аденокарциномы, аденокистозной карциномы, аденомы, аденоматоидной одонтогенной опухоли, аденосквамозной карциномы, неоплазмы жировой ткани, аденокортикальной карциномы, СПИД-ассоциированной лимфомы, альвеолярной рабдомиосаркомы, альвеолярной саркомы мягких тканей, амелобластной фибромы, анапластической крупноклеточной лимфомы, анапластического рака щитовидной железы, ангиомиолипомы, ангиосаркомы, астроцитомы, атипичной тератоидной рабдоидной опухоли, базальноклеточной карциномы, рака желчных путей, рака мочевого пузыря, бластомы, рака кости, рака молочной железы, рака головного мозга, карциномы, карциномы *in situ*, карциносаркомы, опухоли хряща, цементомы, миелоидной саркомы, хондромы, хордомы, хориокарциномы, папилломы хориоидного сплетения, светлоклеточной саркомы почки, краниофарингиомы, кожной Т-клеточной лимфомы, рака шейки матки, колоректального рака, болезни Дегоса, десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли, дизембриопластической нейроэпителиальной опухоли, дисгерминомы, эмбриональной карциномы, неоплазмы эндокринной железы, опухоли эндодермального синуса, рака пищевода, фибросаркомы, фолликулярной лимфомы, фолликулярного рака щитовидной железы, нейроганглиомы, рака желудочно-кишечного тракта, эмбрионально-клеточной опухоли, хориокарциномы матки, гигантоклеточной фибробластомы, гигантоклеточной опухоли кости, глиальной опухоли, глиобластомы, глиомы, глиоматоза головного мозга, глюкоганомы, гонадобластомы, гранулезноклеточной опухоли, гинандробластомы, рака желчного пузыря, рака желудка, гемангиобластомы, рака головы и шеи, гемангиоперицитомы, гепатобластомы, гепатоклеточной карциномы, Т-клеточной лимфомы печени и селезенки, инвазивной лобулярной карциномы, рака кишечника, рака почки, рака гортани, злокачественной опухоли лентиги, смертельной срединной карциномы, лейкоза, опухоли из клеток

Лейдига, липосаркомы, рака легкого, лимфангиомы, лимфангиосаркомы, лимфоэпителиомы, рака печени, мелкоклеточного рака легкого, немелкоклеточного рака легкого, злокачественной фиброзной гистиоцитомы, злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, злокачественной тритон-опухоли, медиастинальной опухоли зародышевых клеток, медуллярной карциномы молочной железы, медуллярного рака щитовидной железы, медуллобластомы, меланомы, менингиомы, рака кожи из клеток Меркеля, мезотелиомы, метастатической уротелиальной карциномы, смешанной опухоли Мюллера, опухоли слизистой оболочки, неоплазмы мышечной ткани, грибовидного микоза, миксоидной липосаркомы, миксомы, миксосаркомы, назофарингеальной карциномы, невриномы, нейробластомы, нейрофибромы, невромы, узловой меланомы, рака глаза, олигоастроцитомы, олигодендроглиомы, онкоцитомы, менингиомы оболочки зрительного нерва, опухоли зрительного нерва, рака ротовой полости, остеосаркомы, рака яичника, папиллярного рака щитовидной железы, параганглиомы, пинеалобластомы, пинеоцитомы, питуицитомы, аденомы гипофиза, опухоли гипофиза, плазмоцитомы, полиэмбриомы, первичной лимфомы центральной нервной системы, первичной выпотной лимфомы, первичного рака брюшины, рака предстательной железы, рака поджелудочной железы, фарингеального рака, псевдомиксомы брюшины, почечно-клеточной карциномы, почечно-медуллярной карциномы, ретинобластомы, рабдомиомы, рабдомиосаркомы, рака прямой кишки, саркомы, шванноматоза, семиномы, опухоли из клеток Сертоли, опухоли стромы полового тяжа яичника, рака кожи, мелкоклеточной карциномы, саркомы мягких тканей, соматостатиномы, опухоли спинного мозга, плоскоклеточной карциномы, синовиальной саркомы, рака тонкой кишки, сквамозной карциномы, рака желудка, рака яичка, рака щитовидной железы, переходно-клеточной карциномы, рака горла, рака мочевого протока, уrogenитального рака, уротелиальной карциномы, увеальной меланомы, рака матки, веррукозной карциномы, глиомы зрительного пути, рака вульвы, рака влагалища, опухоли Уортина, опухоли Вильмса, плоскоклеточной карциномы головы и шеи, аденокарциномы, плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы желудка, аденокарциномы толстой кишки, гепатоцеллюлярной карциномы, холангиокарциномы желчевыводящей системы, аденокарциномы желчного пузыря, аденокарциномы поджелудочной железы, протоковой карциномы *in situ* молочной железы, аденокарциномы молочной железы, аденокарциномы легких, плоскоклеточной карциномы легких, переходно-клеточной карциномы мочевого пузыря, плоскоклеточной карциномы мочевого пузыря, плоскоклеточной карциномы шейки матки, аденокарциномы шейки матки, карциномы эндометрия, плоскоклеточной карциномы полового члена и плоскоклеточной карциномы кожи.

[0778] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой рак пищевода, рак почки, рак желудка, гепатоклеточную карциному, глиобластому, рак центральной нервной системы (CNS), рак мягких тканей, рак легкого, рак молочной железы, рак мочевого пузыря/мочевыводящих путей, рак головы и шеи, меланому, рак предстательной железы, рак яичка, гематологический рак, рак поджелудочной железы, рак

кожи, рак эндометрия, рак яичника, рак толстой кишки или колоректальный рак.

[0779] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой гематологический рак, при котором сверхэкспрессируется WHSC1, который выбран из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), множественной миеломы (MM), лимфомы Ходжкина (HL), неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфомы маргинальной зоны селезенки, фолликулярной лимфомы (FL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), волосатоклеточного лейкоза (HCL), лимфомы Беркитта (BL), трансформации Рихтера, острого эозинофильного лейкоза, острого эритроидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, MALT-лимфомы, лимфобластной лимфомы из Т-клеток-предшественников, Т-клеточной лимфомы, тучноклеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, агрессивного NK-клеточного лейкоза и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.

[0780] В некоторых вариантах осуществления гематологический рак, при котором сверхэкспрессируется WHSC1, выбран из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), множественной миеломы (MM), неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), фолликулярной лимфомы (FL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), включая экстранодальную и узловую MZL, волосатоклеточного лейкоза (HCL), лимфомы Беркитта (BL) и трансформации Рихтера.

[0781] В некоторых вариантах осуществления рак, при котором сверхэкспрессируется WHSC1, представляет собой множественную миелому.

[0782] В некоторых вариантах осуществления рак, при котором сверхэкспрессируется WHSC1, представляет собой описываемую в данном документе множественную миелому с t(4;14).

[0783] В некоторых вариантах осуществления рак, при котором сверхэкспрессируется WHSC1, представляет собой описываемую в данном документе множественную миелому с отличной от t(4;14), например, с t(14;16); t(11;14); t(14;20), t(8;14) и t(6;14). В некоторых вариантах осуществления клетки множественной миеломы с отличной от t(4;14) не сверхэкспрессируют WHSC1, но все же отвечают на ингибирование SETD2. Это продемонстрировано в представленном ниже примере.

[0784] В некоторых вариантах осуществления рак является рефрактерным к традиционной химиотерапии.

[0785] В некоторых вариантах осуществления рак рецидивировал.

[0786] В некоторых вариантах осуществления лечение с применением способов, описанных в данном документе, может длиться неограниченно (т. е. в качестве поддерживающей терапии). В некоторых вариантах осуществления лечение с применением способов, описанных в данном документе, может длиться не более приблизительно 18 недель, не более приблизительно 17 недель, не более приблизительно 16 недель, не более приблизительно 15 недель, не более приблизительно 14 недель, не более приблизительно 13 недель или не более приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления лечение длится приблизительно 12 недель. В некоторых вариантах осуществления лечение с применением способов, описанных в данном документе, может длиться от приблизительно 1 недели до приблизительно 52 недель, от приблизительно 1 недели до приблизительно 26 недель, от приблизительно 1 недели до приблизительно 12 недель, от приблизительно 1 недели до приблизительно 6 недель, от приблизительно 6 недель до приблизительно 52 недель, от приблизительно 6 недель до приблизительно 26 недель или от приблизительно 12 недель до приблизительно 52 недель. В некоторых вариантах осуществления лечение с применением способов, описанных в данном документе, может длиться более чем 52 недели.

Способы ингибирования триметилирования 36-го лизина в гистоне H3 (H3K36me3) в клетке

[0787] В одном аспекте настоящее изобретение предусматривает способ ингибирования триметилирования 36-го лизина в гистоне H3 (H3K36me3) в клетке, которая сверхэкспрессирует WHSC1, причем способ предусматривает приведение указанной клетки в контакт с описываемым в данном документе ингибитором SETD2.

[0788] В некоторых вариантах осуществления сверхэкспрессию WHSC1 при указанном виде рака определяют до введения указанного ингибитора SETD2.

[0789] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой "замещенное индольное соединение", которое определено в подразделе "Определения" в разделе "ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ".

[0790] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0791] В некоторых вариантах осуществления ингибитор SETD2 не представляет собой замещенное индольное соединение. Например, ингибитор SETD2 может быть производным синефунгина, выбранным из группы, состоящей из N-пропилсинефунгина и N-бензилсинефунгина, или любым другим ингибитором SETD2, описанным в данном документе.

[0792] В некоторых вариантах осуществления ингибирование триметилирования 36-го лизина в гистоне H3 в клетке происходит *in vitro*. В некоторых вариантах осуществления ингибирование триметилирования 36-го лизина в гистоне H3 в клетке происходит *in vivo*. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo* находится в организме млекопитающего. В некоторых вариантах осуществления клетка *in vivo*

находится в организме человека.

[0793] В некоторых вариантах осуществления клетка происходит от гематологического рака. В некоторых вариантах осуществления гематологический рак выбран из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), множественной миеломы (MM), лимфомы Ходжкина (HL), неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфомы маргинальной зоны селезенки, фолликулярной лимфомы (FL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), волосатоклеточного лейкоза (HCL), лимфомы Беркитта (BL), трансформации Рихтера, острого эозинофильного лейкоза, острого эритроидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, MALT-лимфомы, лимфобластной лимфомы из Т-клеток-предшественников, Т-клеточной лимфомы, тучноклеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, агрессивного NK-клеточного лейкоза и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.

[0794] В некоторых вариантах осуществления рак представляет собой множественную миелому.

[0795] В некоторых вариантах осуществления множественная миелома характеризуется наличием хромосомной транслокации или хромосомной делеции.

[0796] В некоторых вариантах осуществления множественная миелома характеризуется наличием хромосомной транслокации.

[0797] В некоторых вариантах осуществления хромосомная транслокация затрагивает хромосому 14.

[0798] В некоторых вариантах осуществления хромосомная транслокация представляет собой транслокацию t(4;14). При транслокациях t(4;14) клетки MM сверхэкспрессируют WHSC1.

[0799] В некоторых вариантах осуществления хромосомная транслокация представляет собой транслокацию, отличную от t(4;14). В некоторых вариантах осуществления транслокация, отличная от t(4;14), выбрана из группы, состоящей из транслокации t(14;16); t(11;14); t(14;20), t(8;14) и t(6;14). В некоторых вариантах осуществления клетки MM с отличной от t(4;14) не сверхэкспрессируют WHSC1, но ингибитор SETD2 все еще может ингибировать триметилирование 36-го лизина в гистоне H3 (H3K36me3) в клетке.

[0800] В некоторых вариантах осуществления множественная миелома характеризуется наличием делеции. В некоторых вариантах осуществления делеция выбрана из группы, состоящей из del(17p) и del(13).

[0801] В некоторых вариантах осуществления клетка получена из клеток солидной

опухоли. В некоторых вариантах осуществления

солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака пищевода, рака почки, рака желудка, гепатоклеточной карциномы, глиобластомы, рака центральной нервной системы (CNS), рака мягких тканей, рака легкого, рака молочной железы, рака мочевого пузыря/мочевыводящих путей, рака головы и шеи, меланомы, рака предстательной железы, рака яичка, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака эндометрия, рака яичника, рака толстой кишки и колоректального рака.

[0802] Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующим примером, который не должен рассматриваться как дополнительное ограничение. Содержание всех патентных и непатентных ссылок, цитируемых по всей данной заявке, в полном объеме включено в настоящий документ посредством ссылки.

Пример 1.

Низкомолекулярный ингибитор SETD2 демонстрировал сильную антипролиферативную активность при множественной миеломе с t(4;14)

[0803] Хромосомные транслокации t(4;14) встречаются у 15% впервые диагностированных пациентов с множественной миеломой (ММ) и связаны с высоким риском и плохим прогнозом. Известно, что клетки ММ с t(4;14) сверхэкспрессируют гистон-метилтрансферазу (HMT) WHSC1, что приводит к нарушению регуляции экспрессии гена из-за повышенного диметилирования гистона H3 по лизину 36 (H3K36me2). Другая HMT, SETD2, является единственным ферментом, способным производить триметилирование H3K36 (H3K36me3). Поскольку при ММ с t(4;14) сверхэкспрессируется WHSC1, что приводит к повсеместному H3K36me2 (диметилированию), в этом примере оценивали, зависит ли ММ с t(4;14) от H3K36me3, катализируемого посредством SETD2. Также в этом примере панель клеточный линий ММ (с транслокацией t(4; 14) и без нее) тестировали относительно низкомолекулярных ингибиторов SETD2. Клеточные линии множественной миеломы с t(4;14) демонстрировали существенную потерю пролиферации/жизнеспособности в ответ на ингибитор SETD2, соед. № 15, в отличие от клеток с отличной от t(4;14). Наконец, в данном примере продемонстрирована стойкая регрессия роста опухоли в ксенотрансплантатной модели KMS11 с t(4;14) под действием соед. № 15, что указывает на то, что SETD2 является эффективной терапевтической мишенью при ММ с t(4;14).

Материалы и способы

[0804] *Культура ткани и клеточные линии*

[0805] Клеточные линии, использованные в данном примере, получали от указанных далее источников и культивировали в соответствии с условиями, указанными в их соответствующих банках клеток. A549 (CCL-185), MM.1R (CRL-2975), MM.1S (CRL-2974), NCI-H929 (CRL-9068), U266B1 (TIB-196) и RPMI-8226 (CCL-155) получали от ATCC (Манассас, штат Вирджиния, США). KMS-12-BM (ACC-551), LP-1 (ACC-41), OPM-2 (ACC-50), EJM (ACC-560), MOLP-2 (ACC-607), MOLP-8 (ACC-569), AMO-1 (ACC-538), L363 (ACC-49), SK-MM-2 (ACC-430), SK-MM-1 (ACC-758) получали от DSMZ

(Брауншвейг, Германия). KMS-28-BM (JCRB1192), KMS-26 (JCRB1187), KMS-34 (JCRB1195), KMS-11 (JCRB1179), delta-47 (JCRB1344), KMM-1 (JCRB1180) получали от JCRB (Осака, Япония), а PCM6 (RCB1460) получали от RIKEN (Цукуба, Япония). Все клетки содержали в увлажненном термостате, установленном на 37°C, 5% CO₂.

[0806] *Вестерн-блоттинг*

[0807] Лизаты цельных клеток готовили с использованием 1X буфера NP40 (ThermoFisher Scientific, FNN0021) с добавлением 1 mM PMSF и коктейля из ингибиторов протеаз Halt™ (ThermoFisher Scientific, 78440). Клетки осаждали центрифугированием, промывали ледяным 1X PBS, ресуспендировали в ледяном буфере NP40 и инкубировали на льду в течение 30 минут перед обработкой ультразвуком (амплитуда 30%/5 секунд x 1). Лизаты центрифугировали на 13200 об./мин. в течение 10 минут при 4°C и нормализовали по концентрации белка с помощью набора для анализа белков Pierce BCA Protein Assay Kit (ThermoFisher Scientific, 23225). Двадцать пять микрограмм лизата разделяли на 4-12% геле с бис-трис для разделения белков (ThermoFisher Scientific, WG1402BOX) и переносили с помощью iBlot (программа 3-7 минут, наборы нитроцеллюлозных мембран для переноса). Блоты обрабатывали зондами в течение ночи (O/N) следующими первичными антителами в блокирующем буфере Odyssey Blocking Buffer (LI-COR Biosciences, 927-40000) с 0,1% Tween 20 (об./об.): кроличьим антителом к триметилгистону H3 (Lys36) (D5A7) (Cell Signaling Technology, 4909S, разведение 1:1000), кроличьим антителом к диметилгистону H3 (Lys36) (C75H12) (Cell Signaling Technology, 2901S, разведение 1:1000) и мышинным антителом к гистону H3 (Cell Signaling Technology, 3638S, разведение 1:20000). Мембраны обрабатывали зондами в течение 1 часа с помощью ослиных вторичных антител IRDye 800CW к кроличьим IgG (LI-COR Biosciences, 926-32213, разведение 1:20000) и ослиных вторичных антител IRDye 680RD к мышинным IgG (LI-COR Biosciences, 926-68072, разведение 1:20000). Блоты визуализировали с помощью системы визуализации Odyssey (LICOR Biosciences).

[0808] *Отдельные заражения с помощью sgRNA CRISPR*

[0809] Лентивирус с единой системой экспрессии, содержащий Cas9 и sgRNA для всех мишеней, приобретали у Collecta, Inc. Последовательности sgRNA были следующими: sgRNA к WHSC1-1 - CCCATTCACTGTCCACTTGA (SEQ ID NO: 5) и sgRNA к WHSC1-2 -CCCTCAAGTGGACAGTGAAT (SEQ ID NO: 6). В день 0 клетки высевали плотностью 17500 клеток/см² в культуральную чашку с размером 100 мм, содержащую 10 мл полной среды, и инкубировали в течение 24 часов при 37°C с 5% CO₂. Через 24 часа клетки заражали посредством sgRNA с MOI 3 в присутствии 5 мкг/мл полибрана (Millipore, № TR-1003-G). Вирусные среды удаляли через 24 часа после заражения, а через 48 часов после заражения начинали отбор с помощью пуромицина (1 мкг/мл). Зараженные клетки культивировали в условиях отбора с помощью пуромицином в течение 30 дней.

[0810] *Внутриклеточный вестерн-блоттинг*

[0811] Клетки A549 поддерживали в ростовой среде (F12K, дополненной 10%

объем/объем термоинактивированной фетальной бычьей сывороткой и 100 единиц/мл пенициллина-стрептомицина) и культивировали при 37°C в 5% CO₂. Соединение вносили непосредственно в 384-луночные планшеты для культивирования с нанесенным покрытием поли-D-лизина. Клетки высевали в среду для анализа плотностью 80000 клеток на мл (4000 клеток/лунка) и вносили в планшеты в объеме 50 мкл на лунку. Планшеты оставляли на столе на 20 минут, давая клеткам возможность осесть на дно лунки. Планшеты инкубировали при 37°C, 5% CO₂, в течение 3 дней. Через три дня инкубации среду из планшетов удаляли, а клетки подвергали пермеабиллизации посредством ледяного 100% метанола. Планшеты инкубировали в течение 30 минут, затем промывали посредством 1X PBS-Tween 20 (0,5%). Затем планшеты блокировали с помощью блокирующего буфера Odyssey (LI-COR Biosciences, 927-40000) в течение 1 часа при комнатной температуре. Блокирующий буфер удаляли, и вносили 20 мкл на лунку первичного антитела (кроличьего антитела к триметилгистону H3 (Lys36) (D5A7), Cell Signaling Technology, 4909S, разведение 1:1000) в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.), и планшеты инкубировали в течение ночи (16 часов) при 4°C. Планшеты промывали посредством 1X PBS-Tween 20 (0,5%), затем вносили 20 мкл на лунку вторичного антитела (козьего антитела IRDye 800CW к кроличьему IgG (H+L), LI-COR Biosciences, 926-32211, разведение 1:500), (антитела DRAQ5, Cell Signaling Technology, 4048L, разведение 1:1000) в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.) и инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре. Планшеты промывали сначала посредством 1X PBS-Tween 20 (0,5%), затем водой. Планшеты визуализировали на системе визуализации Odyssey (LI-COR Biosciences) с использованием каналов как ea 700 нм, так и на 800 нм. Соотношения для каждой лунки рассчитывали путем деления значения на 800 нм канале (H3K36me3) на значение на 700 нм канале (DRAQ5). Затем рассчитывали процентные значения ингибирования с использованием соотношения тестируемых образцов и среднего значения соотношений положительного и отрицательного контроля.

[0812] *In vitro анализ долгосрочной пролиферации (LTP)*

[0813] Значения плотности посева для анализа долгосрочной пролиферации для каждой суспензии клеточной линии определяли по кривым роста (измеренным по жизнеспособности клеток при окрашивании кальцеином AM) и плотности в течение 4-дневного периода времени. В день 0 клетки высевали в 96-луночные планшеты в трех повторностях и либо не подвергали обработке, либо обрабатывали посредством DMSO, либо обрабатывали посредством соедин. № 15, начиная с 10 мкМ и снижая концентрацию трехкратными разведениями. Планшеты считывали на Asimten в дни 0, 4, 7, 11 и 14 с использованием кальцеина AM (Invitrogen, C3099). Клетки от каждой обработки подсчитывали и повторно высевали с исходной плотностью посева в 96-луночные планшеты в трех повторностях в дни 4, 7 и 11. Повторно посеянные клетки повторно обрабатывали соединением, используя ту же схему разведения, которая описана выше. Для построения графика пролиферации с течением времени и расчета значений IC₅₀ использовали среднее значение от трех повторностей.

[0814] *Исследования по определению диапазона доз*

[0815] Все процедуры в отношении обращения с животными, ухода и обработки в данном исследовании осуществляли согласно основным положениям, утвержденным институциональным комитетом по уходу за животными и их использованию Pharmagon, Пекин, Китай, следуя рекомендациям Международной ассоциации по оценке и аккредитации условий содержания лабораторных животных.

[0816] NOD SCID мышей в возрасте от шести до восьми недель приобретали у Beijing HFK Bioscience Co., Ltd. Мышей содержали в поликарбонатных клетках, поддерживали температуру ($22 \pm 3^\circ\text{C}$) и относительную влажность 40-70%. На протяжении всего исследования животные имели свободный доступ к стерильной питьевой воде и стерилизованному облучением сухому гранулированному корму. Мышей случайным образом распределяли по группам с разными дозами, исходя из массы тела, так чтобы каждая группа обработки имела одинаковую среднюю массу тела. Соединение или среду-носитель вводили в указанных дозах ($n=4$, 0,5% NaCMC+0,1% Tween-80 в водной среде-носителе; $n=7$ для группы с обработкой дозой соедин. № 15) два раза в день (каждые 12 часов) или один раз в день посредством принудительного кормления. Каждую дозу доставляли в объеме 10 мл/кг. Ежедневно в течение 7 дней измеряли массу тела и оценивали мышей на предмет аномальных клинических признаков. Для фармакокинетического анализа у получавших дозу групп брали образцы плазмы крови в определенные моменты времени в ходе 7-дневного исследования и проводили биоаналитические анализы.

[0817] *Исследования с ксенотрансплантатами*

[0818] Ксенотрансплантат KMS11

[0819] Клетки KMS11 собирали во время фазы экспоненциального роста и перемешивали в RPMI-1640: матрикеле в соотношении 1:1. NOD SCID мыши в правый бок подкожно получали 1×10^7 клеток (0,1 мл суспензии клеток). Спустя 7 дней мышей с опухолями размером 85-150 мм³ отсортировывали в группы обработки со средними значениями объема опухолей 117-119 мм³ ($n=10$ на группу). Соед. № 15 или среду-носитель (0,5% NaCMC+0,1% Tween-80 (об./об.) в воде) вводили перорально в указанных дозах два раза в день (каждые 12 часов) или один раз в день посредством принудительного кормления. Каждая доза была доставлена в объеме 10 мл/кг и отрегулирована с поправкой на последнюю зарегистрированную массу у отдельных животных. Максимальная продолжительность обработки составляла 28 дней. Значения объема опухолей (дважды в неделю) и массу тела (ежедневно) регистрировали на протяжении всего эксперимента. В день 7 или 28 во время исследований у мышей брали образцы заранее определенным образом. Забор образцов включал несмертельный забор ретроорбитальной крови и забор полного объема крови посредством смертельной пункции сердца под анестезией CO₂. Образцы крови обрабатывали для получения плазмы с помощью K2-EDTA в качестве антикоагулянта и выделяли RBMC. Образцы замораживали при -80°C и хранили до анализа. У указанных мышей опухоли собирали в

без-РНКазных условиях и мгновенно замораживали в жидком азоте. Костный мозг вымывали из бедренной кости с использованием 1X PBS, фильтровали через 40-мкм нейлоновый фильтр и подвергали мгновенной заморозке. Гистоны экстрагировали из опухолей, костного мозга и PBMC, как описано ранее. См., Daigle et al. Cancer Cell 20:53-65 (2011).

[0820] Ксенотрансплантат MM.1S

[0821] CB17 SCID мышам подкожно в правый бок инокулировали опухолевые клетки MM.1S (5×10^6) в 0,2 мл PBS, смешанного с матригелем (50:50). Спустя 18 дней мышей с опухолями размером 100-150 мм³ отсортировывали в группы обработки со средними значениями объема опухолей 103 мм³ (n=10 на группу). Соед. № 15 или средуноситель (0,5% NaCMC+0,1% Tween-80 (об./об.) в воде) вводили перорально в указанных дозах два раза в день (каждые 12 часов) посредством принудительного кормления. Каждая доза была доставлена в объеме 10 мл/кг и отрегулирована с поправкой на последнюю зарегистрированную массу у отдельных животных. Максимальная продолжительность обработки составляла 23 дней. Значения объема опухолей и массу тела регистрировали дважды в неделю на протяжении всего эксперимента. В день 18 или 41 во время исследований у мышей брали образцы заранее определенным образом. Забор образцов включал несмертельный забор ретроорбитальной крови и забор полного объема крови посредством смертельной пункции сердца под анестезией CO₂. Образцы крови обрабатывали для получения плазмы с помощью K2-EDTA в качестве антикоагулянта и выделяли PBMC. Образцы замораживали при -80°C и хранили до анализа. У указанных мышей опухоли собирали в без-РНКазных условиях и мгновенно замораживали в жидком азоте. Костный мозг вымывали из бедренной кости с использованием 1X PBS, фильтровали через 40-мкм нейлоновый фильтр и подвергали мгновенной заморозке. Гистоны экстрагировали из опухолей, костного мозга и PBMC, как описано ранее у Daigle et al., Cancer Cell 20:53-65 (2011).

[0822] *Флуоресцентный ELISA-анализ (флуориммуноаналитическое (FIA) обнаружение антител K36 к гистону H3 с триметильной меткой)*

[0823] Концентрацию гистона определяли с помощью набора для анализа белков Pierce BCA Protein Assay Kit (ThermoFisher Scientific, 23225). Получали гистоны в буфере для нанесения покрытия и вносили непосредственно в 96-луночные планшеты с высокой степенью связывания. Планшеты выдерживали при 4°C в течение ночи для обеспечения прикрепления гистонов. На следующее утро удаляли буфер для нанесения покрытия с гистонами и в планшет вносили 100 мкл на лунку раствора первичных антител (K36 к гистону H3 с триметильной меткой (Epigentek, 4042-050, разведение 1:100) и общий гистон H3 (Cell Signaling Technology, 14269, разведение 1:500) в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.) и инкубировали в течение 1 часа. Планшеты 3 раза промывали промывочным буфером 1X PBS-Tween 20 (0,5%). Затем добавляли 100 мкл на лунку раствора вторичных антител, ослиных антител IRDye 800CW к кроличьему IgG (H+L) (LI-COR Biosciences, 926-32213, разведение 1:200) и ослиных антител к мышиному IgG (H+L)

в форме конъюгата с красителем Alexa Fluor 680 (Life Technologies, A10038, разведение 1:1000) в буфере Odyssey с 0,1% Tween 20 (об./об.) и инкубировали в течение 1 часа в темноте при комнатной температуре. Планшеты промывали 3 раза промывочным буфером 1X PBS-Tween 20 (0,5%), затем заполняли 100 мкл на лунку 1X PBS-Tween 20 (0,5%) и по возможности держали вдали от прямого воздействия света. Планшеты визуализировали на системе визуализации Odyssey (LI-COR Biosciences) с использованием каналов как ea 700 нм, так и на 800 нм. Среднее значение соотношения для каждого тестируемого образца рассчитывали путем деления значения на 800 нм канале (H3K36me3) на значение на 700 нм канале (всего H3) и использовали для определения процентного содержания H3K36me3 относительно среды-носителя.

Результаты

[0824] *Ингибирование низкомолекулярным ингибитором SETD2 было усиленным в клеточных линиях с t(4;14)*

[0825] Было высказано предположение, что зависимость t(4;14) от каталитической активности WHSC1 фактически отражает зависимость от последующей активности SETD2. Для того, чтобы протестировать это, низкомолекулярный ингибитор SETD2, соедин. № 15, использовали для исследования эффекта ингибирования SETD2 в контексте множественной миеломы. Панель из 22 клеточных линий миеломы человека исследовали на фенотипические эффекты при обработке данным соединением. Данные клеточные линии, представляющие широкий спектр транслокаций при MM, подвергали анализам долгосрочной пролиферации в течение 14-дневного периода для оценки антипролиферативных эффектов (**фиг. 1A**). Соед. № 15 демонстрировало более высокую активность на субпопуляции клеток MM с t(4;14).

[0826] Для дополнительного изучения эффекта ингибирования SETD2 в условиях t(4;14) для последующих анализов была выбрана клеточная линия MM, KMS34. Соед. № 15 дозозависимым образом ингибировало рост линии KMS-34 in vitro с IC₅₀, равной 80 нМ (**фиг. 2A**). Кроме того, уровень H3K36me3 снижался при обработке соедин. № 15, тогда как H3K36me2 оставался без изменений (**фиг. 2B**). Для проверки того, что активность соедин. № 15 оставалась целевой, проводили ее сравнение с тремя менее активными энантиомерами из того же химического ряда. Тогда как соедин. № 15 характеризовалось биохимической активностью против белка SETD2, а также снижением уровня метильных меток и дефектов пролиферации, ни один из менее активных энантиомеров не демонстрировал активности по этим показателям (**фиг. 2C**). Взаимосвязь структура-активность (SAR) дополнительно тестировали с панелью из 17 соединений со спектром биохимической активности и наблюдали прямую корреляцию между ингибированием H3K36me3 и пролиферативными эффектами in vitro (**фиг. 2D**). В совокупности было видно, что низкомолекулярное ингибирование SETD2 дозозависимым образом ингибировало пролиферацию у линии MM с t(4;14) и что данный эффект оставался целевым.

[0827] *В некоторых вариантах осуществления ответ на ингибирование SETD2 при MM с t(4;14) зависел от сверхэкспрессии WHSC1*

[0828] Учитывая факт усиления ингибирования SETD2 в клеточных линиях, содержащих транслокацию t(4;14), была предпринята попытка понять взаимосвязь между сверхэкспрессией WHSC1 и ингибированием SETD2. Два изогенных варианта клеток KMS11, т. е. ТКО и NTKO, которые были охарактеризованы ранее у Kuo A.J. et al., *Mol. Cell.* 44:609-620 (2011), подвергали долгосрочным анализам пролиферации. Клетки NTKO экспрессируют только подвергнутый транслокации аллель WHSC1; тогда как клетки ТКО экспрессируют только не подвергнутый транслокации аллель WHSC1. Как результат, клетки NTKO сверхэкспрессируют WHSC1, тогда как клетки ТКО лишены сверхэкспрессии WHSC1, обусловленной транслокацией t(4;14). Спустя 14 дней обработки посредством соедин. № 15 как родительская линия, так и линия NTKO, экспрессирующая подвергнутый транслокации аллель, демонстрировали ингибирование роста с IC₅₀, равной 360 нМ и 361 нМ соответственно. В отличие от этого, линия ТКО, экспрессирующая только не подвергнутый транслокации аллель, не проявляла никаких пролиферативных эффектов в ответ на соедин. № 15 (**фиг. 3А**). По результатам оценки метильной метки было видно, что уровень H3K36me3 снижался дозозависимым образом с IC₅₀ в диапазоне 150-250 нМ у всех вариантов. Кроме того, оценка метильной метки H3K36me2 подтверждала, что только родительские линии и линии NTKO имели повышенные уровни H3K36me2, свидетельствующие об сверхэкспрессии WHSC1. (**Фиг. 3В, 3С**). Данные результаты свидетельствовали о том, что чувствительность SETD2 при ММ с t(4;14) зависит от сверхэкспрессии WHSC1.

[0829] Кроме того, для дополнительного изучения зависимости от сверхэкспрессии WHSC1 в случае чувствительности к ингибированию SETD2 на клеточных линиях ММ с t(4;14) использовали CRISPR-нокаут по WHSC1. Были отобраны две клеточные линии ММ с t(4;14) на основании их чувствительности к ингибированию SETD2. Клетки KMS-34 были чувствительны к ингибированию SETD2 с IC₅₀, равной 80 нМ; тогда как клетки KMS-28-ВМ не были чувствительны к ингибированию SETD2 с IC₅₀, равной 10 мкМ (**фиг. 1А**). Было высказано предположение, что клетки KMS-28-ВМ не были чувствительны к ингибированию SETD2, поскольку они не зависели от t(4;14)-обусловленной сверхэкспрессии WHSC1 для выживания, возможно и из-за других факторов, таких как низкая экспрессия циклина D2 и мутации KRAS. Если это так, то нокаут по WHSC1 не повлиял бы на пролиферацию или жизнеспособность этих клеток. В свою очередь, ожидали, что клетки KMS-34 будут чувствительны к утрате WHSC1, учитывая их чувствительность к ингибированию SETD2.

[0830] Для того, чтобы протестировать эти теории, обе клеточные линии подвергали CRISPR-нокауту по WHSC1 и в течение периода, составлявшего 4 недели, отслеживали рост и генотип. Было обнаружено, что нокаут по WHSC1 в клетках KMS-28-ВМ не оказывал влияния на пролиферацию; тогда как у клеточной линии KMS-34 имело место заметное снижение пролиферации в линиях с целенаправленным воздействием на WHSC1 (**фиг. 4А**).

[0831] Анализ генотипа нокаутных линий с течением времени демонстрировал, что

более 50% KMS-28-BM приводили к мутациям вне рамки считывания, что свидетельствовало о том, что клетки выживали с потерей WHSC1. В свою очередь, генотипирование KMS-34 выявляло максимальную популяцию без рамки считывания через 12 дней после заражения, после чего имел место положительный отбор в отношении популяции дикого типа (**фиг. 4В**), что указывало на утрату клеток с нокаутом по WHSC1 и рост клеток, которые сохраняли сверхэкспрессию WHSC1. В своей совокупности эти результаты подтверждали, что чувствительность к ингибированию SETD2 в клетках MM с t(4;14) была обусловлена зависимостью от сверхэкспрессии WHSC1.

[0832] *Соед. № 15 переносилось in vivo при дозах, в 10X превышающих in vitro IC₅₀*

[0833] Для определения дозы для исследований эффективности in vivo проводили исследование по определению диапазона доз (DRF) на ксенотрансплантатной модели KMS11. Для выбора доз, используемых в DRF, в качестве эталона сравнения использовали IC₅₀ in vitro соед. № 15 для клеток KMS11. Фармакокинетика у NOD SCID мышей после перорального введения соед. № 15 указывала на то, что можно поддерживать уровни лекарственного средства, которые в десять раз превышают IC₅₀ пролиферации KMS11 у мышей при введении доз BID или QD в течение до 12 часов (**фиг. 3А**). При введении 62,5 и 125 мг/кг BID не наблюдали никакой потери массы тела по сравнению с контрольной средой-носителем (**фиг. 3В**). Более того, модуляция уровня метильной метки H3K36me3 в интактном костном мозге давала существенное снижение уровней H3K36me3 в ответ на обработку посредством соед. № 15 (**фиг. 3С**). Совместно из этих результатов видно, что ингибитор SETD2, которым является соед. № 15, очень хорошо переносился в эффективных концентрациях на NOD SCID мышах и было видно целевое взаимодействие с фармакодинамической меткой in vivo.

[0834] *Ингибирование SETD2 приводило к стойкой регрессии опухоли в ксенотрансплантатной модели MM с t(4;14)*

[0835] Для определения, переносятся ли ингибирующие рост эффекты SETD2, наблюдаемые в культуре клеток, на результаты исследования in vivo, исследовали эффект обработки посредством соед. № 15 на ксенотрансплантатной модели KMS11. Исследования проводили на NOD SCID мышах с подкожными опухолями KMS11. Мышам в течение 28 дней перорально вводили дозу соед. № 15 или контрольной среды-носителя. В случае соед. № 15 наблюдали стойкую дозозависимую регрессию опухоли с максимальным 99% ингибированием опухоли для трех наивысших доз (**фиг. 6А**). Соед. № 15 хорошо переносилось с минимальными эффектами, оказываемыми на массу тела (BW), при дозах 31,25 мг/кг (28 дней BID) и 62,5 мг/кг (28 дней BID); тогда как 125 мг/кг (18 дней BID, 7 дней BID (3D-4D+)) и 175 мг/кг (11 дней BID, 14 дней BID (3D-4D+)) переносились хуже и была потребность в периодах без приема доз после соответственно 18 и 11 дней непрерывного приема доз (**фиг. 6В**). Из результатов флуоресцентного ELISA-анализа H3K36me3 в гистонах, выделенных из опухоли, собранных в день 28, было видно полное исчезновение метильной метки для всех доз (**фиг. 6С**). Соед. № 15 чрезвычайно хорошо переносилось и характеризовалось сильной противоопухолевой активностью на

ксенотрансплантатной модели KMS11 множественной миеломы с t(4;14) с полным устранением метильной метки H3K36me3 при всех наблюдаемых дозах.

[0836] *Ингибирование SETD2 приводило к регрессии опухоли в ксенотрансплантатной модели ММ с отличной от t(4;14)*

[0837] Хотя ингибирование SETD2 явно приводило к ингибированию роста клеточных линий ММ с t(4;14), также наблюдали ответ у клеточных линий с отличной t(4;14). С учетом этих результатов соедин. № 15 тестировали на ксенотрансплантатной модели ММ.1S клеток ММ с отличной от t(4;14). Эта клеточная линия была примерно в 10 раз менее чувствительной в долгосрочном анализе клеточной пролиферации с IC₅₀, равной 3 мкМ, по сравнению с таковой, равной 382 нМ, в случае клеточной линии KMS11 (фиг. 1А). Исследования проводили на CB17 SCID мышах с подкожными опухолями ММ.1S. Соед. № 15 или контрольную среду-носитель вводили дважды в день посредством принудительного кормления в течение 23 дней. В случае с соедин. № 15 наблюдали дозозависимое ингибирование опухоли с максимальным ингибированием, наблюдаемым в группе с максимальной дозой (62,5 мг/кг - 85% TGI) (фиг. 7А). Соединение хорошо переносилось при всех дозах с минимальными изменениями массы тела спустя 23 дня непрерывного приема доз (фиг. 7В). Дозозависимое снижение уровня метильной метки H3K36me3 наблюдали в образцах опухоли ММ.1S (фиг. 7С). Как и следовало ожидать, исходя из результатов анализа клеточной LTP, ксенотрансплантатная модель ММ.1S давала ответ на обработку посредством соедин. № 15, но в меньшей степени, чем ксенотрансплантатная модель KMS11. После обработки наблюдали ингибирование роста опухоли до 85%, тогда как у модели KMS11 наблюдали почти полную регрессию опухоли. Это свидетельствовало о том, что ингибирование SETD2, вероятно, наиболее эффективно было в подклассе ММ с t(4;14), но также хорошо реагировали и другие подтипы ММ, хотя и в меньшей степени.

[0838] Настоящее изобретение было описано выше с помощью функциональных стандартных блоков, иллюстрирующих осуществление указанных функций и их отношений. Границы таких функциональных стандартных блоков были произвольно определены в данном документе для удобства описания. Альтернативные границы могут быть определены при условии, что указанные функции и их отношения осуществляются соответствующим образом.

[0839] Вышеуказанное описание конкретных вариантов осуществления будет настолько полно раскрывать общую природу настоящего изобретения, что специалисты могут с использованием знаний в данной области техники легко модифицировать и/или адаптировать для различных случаев применения такие конкретные варианты осуществления без излишнего экспериментирования, не отступая от общей концепции настоящего изобретения. Следовательно, такие адаптации и модификации предназначены для того, чтобы соответствовать значению и диапазону эквивалентов раскрытых вариантов осуществления на основе представленного в данном документе описания и руководства. Следует понимать, что фразеология или терминология в данном документе

используется с целью описания, а не ограничения, так что терминология или фразеология настоящего описания должны интерпретироваться квалифицированным специалистом с учетом текущих сведений и руководства. Все патенты и публикации, упомянутые в настоящем описании, указывают на уровни специалистов средней квалификации в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация была специально и индивидуально указана для включения в качестве ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, при этом способ предусматривает введение субъекту терапевтически эффективного количества ингибитора SETD2, причем при таком раке имеет место сверхэкспрессия WHSC1.

2. Способ по п. 1, где сверхэкспрессию WHSC1 при указанном виде рака определяют до введения указанного ингибитора SETD2.

3. Способ по пп. 1-2, где ингибитор SETD2 представляет собой замещенное индольное соединение.

4. Способ по п. 3, где ингибитор SETD2 представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

5. Способ по пп. 1-2, где ингибитор SETD2 не представляет собой замещенное индольное соединение.

6. Способ по пп. 1-5, где рак, при котором имеет место сверхэкспрессия WHSC1, представляет собой гематологический рак.

7. Способ по п. 6, где гематологический рак выбран из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), множественной миеломы (MM), лимфомы Ходжкина (HL), неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфомы маргинальной зоны селезенки, фолликулярной лимфомы (FL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), волосатоклеточного лейкоза (HCL), лимфомы Беркитта (BL), трансформации Рихтера, острого эозинофильного лейкоза, острого эритроидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, MALT-лимфомы, лимфобластной лимфомы из Т-клеток-предшественников, Т-клеточной лимфомы, тучноклеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, агрессивного НК-клеточного лейкоза и ангиоиммунобластной Т-клеточной лимфомы.

8. Способ по п. 7, где гематологический рак представляет собой множественную миелому.

9. Способ по п. 8, где множественная миелома характеризуется наличием хромосомной транслокации или хромосомной делеции.

10. Способ по п. 9, где множественная миелома характеризуется наличием хромосомной транслокации.

11. Способ по п. 10, где хромосомная транслокация затрагивает хромосому 14.

12. Способ по п. 11, где хромосомная транслокация представляет собой транслокацию t(4;14).

13. Способ по п. 12, где хромосомная транслокация представляет собой

транслокацию, отличную от t(4;14).

14. Способ по п. 13, где транслокация, отличная от t(4;14), выбрана из группы, состоящей из транслокации t(14;16); t(11;14); t(14;20), t(8;14) и t(6;14).

15. Способ по п. 9, где множественная миелома характеризуется наличием хромосомной делеции.

16. Способ по п. 15, где делеция выбрана из группы, состоящей из del(17p) и del(13).

17. Способ по любому из пп. 1-5, где рак, при котором имеет место сверхэкспрессия WHSC1, представляет собой солидную опухоль.

18. Способ по п. 17, где солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака пищевода, рака почки, рака желудка, гепатоклеточной карциномы, глиобластомы, рака центральной нервной системы (CNS), рака мягких тканей, рака легкого, рака молочной железы, рака мочевого пузыря/мочевыводящих путей, рака головы и шеи, меланомы, рака предстательной железы, рака яичка, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака эндометрия, рака яичника, рака толстой кишки и колоректального рака.

19. Способ по любому из пп. 1-18, где субъект является млекопитающим.

20. Способ по любому из пп. 1-18, где субъект является человеком.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где соединение составлено для системного или локального введения.

22. Способ по любому из пп. 1-20, где соединение составлено для перорального, назального, внутривенного или внутримышечного введения.

23. Способ по любому из пп. 1-20, где соединение составлено для внутривенного введения, внутримышечного введения или подкожного введения.

24. Способ ингибирования триметилирования 36-го лизина в гистоне H3 (H3K36me3) в клетке, причем способ предусматривает приведение указанной клетки в контакт с ингибитором SETD2, при этом клетка сверхэкспрессирует WHSC1.

25. Способ по п. 24, где ингибитор SETD2 представляет собой замещенное индольное соединение.

26. Способ по п. 25, где ингибитор SETD2 представляет собой соединение из таблицы 1 или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Способ по п. 24, где ингибитор SETD2 не представляет собой замещенное индольное соединение.

28. Способ по любому из пп. 24-27, где ингибирование триметилирования 36-го лизина в гистоне H3 в клетке происходит *in vitro*.

29. Способ по любому из пп. 24-27, где ингибирование триметилирования 36-го лизина в гистоне H3 в клетке происходит *in vivo*.

30. Способ по любому из пп. 24-29, где клетка происходит от гематологического рака.

31. Способ по п. 30, где гематологический рак выбран из группы, состоящей из острого лимфоцитарного лейкоза (ALL), острого миелоидного лейкоза (AML),

хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), мелкоклеточной лимфоцитарной лимфомы (SLL), множественной миеломы (MM), лимфомы Ходжкина (HL), неходжкинской лимфомы (NHL), лимфомы из клеток мантийной зоны (MCL), В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, лимфомы маргинальной зоны селезенки, фолликулярной лимфомы (FL), макроглобулинемии Вальденстрема (WM), диффузной В-крупноклеточной лимфомы (DLBCL), лимфомы маргинальной зоны (MZL), волосатоклеточного лейкоза (HCL), лимфомы Беркитта (BL), трансформации Рихтера, острого эозинофильного лейкоза, острого эритроидного лейкоза, острого лимфобластного лейкоза, острого мегакариобластного лейкоза, острого моноцитарного лейкоза, острого промиелоцитарного лейкоза, острого миелогенного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы, MALT-лимфомы, лимфобластной лимфомы из Т-клеток-предшественников, Т-клеточной лимфомы, тучноклеточного лейкоза, Т-клеточного лейкоза/лимфомы взрослых, агрессивного НК-клеточного лейкоза и ангиоиммуобластной Т-клеточной лимфомы.

32. Способ по п. 31, где гематологический рак представляет собой множественную миелому.

33. Способ по п. 32, где множественная миелома характеризуется наличием хромосомной транслокации или хромосомной делеции.

34. Способ по п. 33, где множественная миелома характеризуется наличием хромосомной транслокации.

35. Способ по п. 34, где хромосомная транслокация затрагивает хромосому 14.

36. Способ по п. 34, где хромосомная транслокация представляет собой транслокацию t(4;14).

37. Способ по п. 34, где хромосомная транслокация представляет собой транслокацию, отличную от t(4;14).

38. Способ по п. 37, где транслокация, отличная от t(4;14), выбрана из группы, состоящей из транслокации t(14;16); t(11;14); t(14;20), t(8;14) и t(6;14).

39. Способ по п. 33, где множественная миелома характеризуется наличием делеции.

40. Способ по п. 39, где делеция выбрана из группы, состоящей из del(17p) и del(13).

41. Способ по п. 24, где клетка происходит от солидной опухоли.

42. Способ по п. 41, где солидная опухоль выбрана из группы, состоящей из рака пищевода, рака почки, рака желудка, гепатоклеточной карциномы, глиобластомы, рака центральной нервной системы (CNS), рака мягких тканей, рака легкого, рака молочной железы, рака мочевого пузыря/мочевыводящих путей, рака головы и шеи, меланомы, рака предстательной железы, рака яичка, рака поджелудочной железы, рака кожи, рака эндометрия, рака яичника, рака толстой кишки и колоректального рака.

43. Способ по любому из пп. 29-42, где клетка *in vivo* находится в организме млекопитающего.

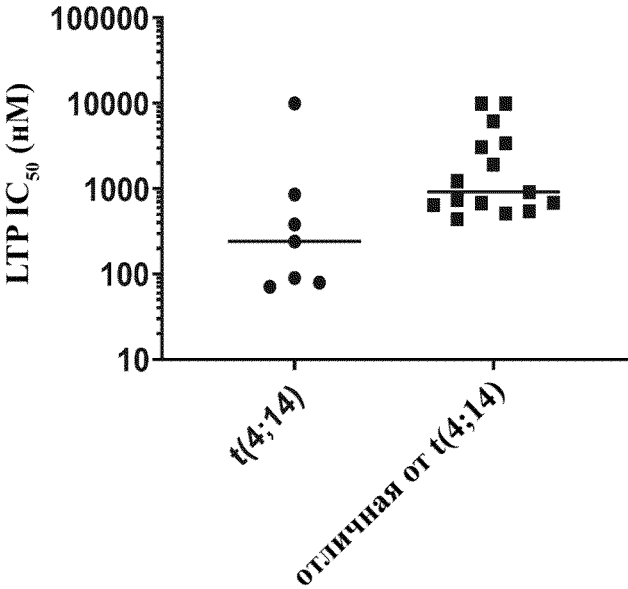
44. Способ по любому из пп. 29-42, где клетка *in vivo* находится в организме человека.

По доверенности

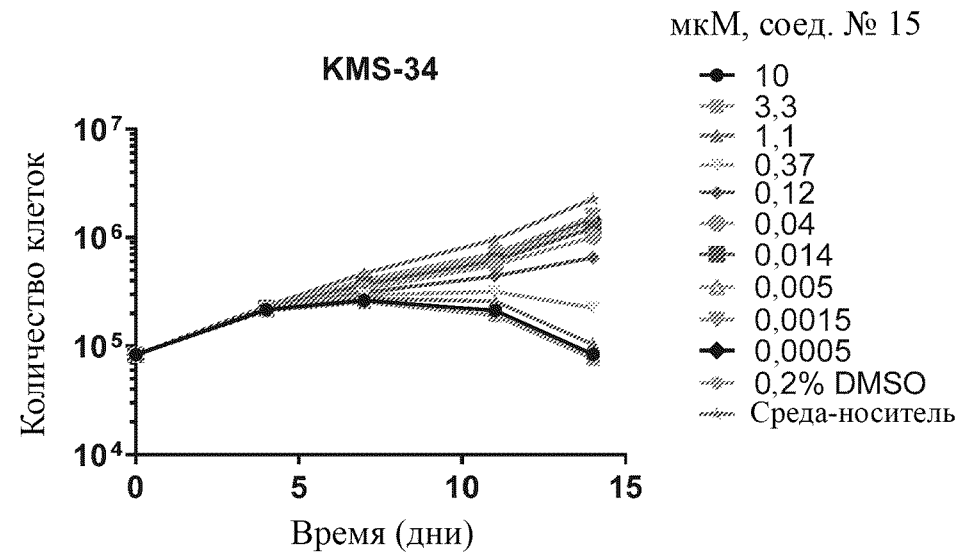
Фиг. 1А

Клеточная линия	Заболевание	Транслокация	Изотип	Пролиферация IC ₅₀ (мкМ) День 14
LP-1	PCM	t(4;14)	IgGλ	0,073
KMS-34	PCM	t(4;14)	IgAK	0,080
OPM-2	PCM	t(4;14)	Igλ	0,090
NCI-H929	PCM	t(4;14)	IgAK	0,241
KMS-11	PCM	t(4;14), t(8;14), t(14;16)	IgGK	0,382
EJM	PCM	t(14;20)	IgGλ	0,440
Delta-47	PCM	t(8;22)	IgDλ	0,513
AMO-1	PCM	t(12;14)	IgAK	0,542
MOLP-8	PCM	t(11;14)	IgDλ	0,643
KMM-1	PCM	t(6;14), t(8;14)	Igλ	0,680
L363	PCM	t(20;22)	IgG	0,683
PCM6	PCM	t(14;16)	IgGλ	0,736
KMS-26	PCM	t(4;14)	IgGK	0,866
SKMM-2	PCM	t(11;14)	IgK	0,917
MM.1R	PCM	t(14;16), t(8;14)	IgAλ	1,224
KMS-12-BM	PCM	t(11;14)		1,914
MM.1S	PCM	t(14;16), t(8;14)	IgAλ	3,070
RPMI 8226	PCM	t(16;22), t(8;22)	IgGλ	3,395
U266B1	PCM	t(11;14)	IgEλ	6,132
MOLP-2	PCM		IgDλ	10,000
KMS-28-BM	PCM	t(4;14)	IgGλ	10,000
SKMM-1	PCM	t(14;20)	IgK	10,000

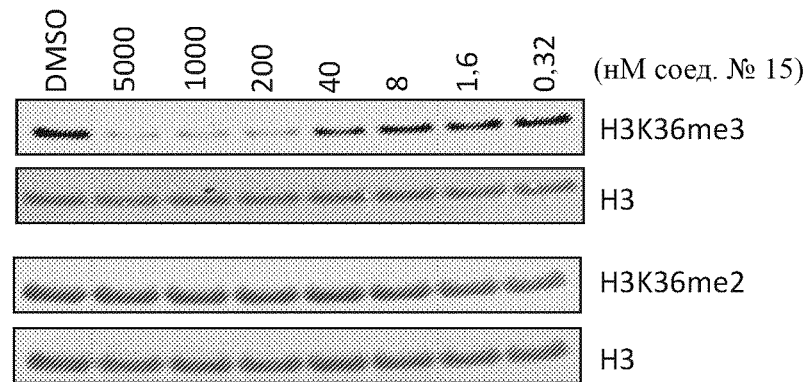
Фиг. 1В



Фиг. 2А



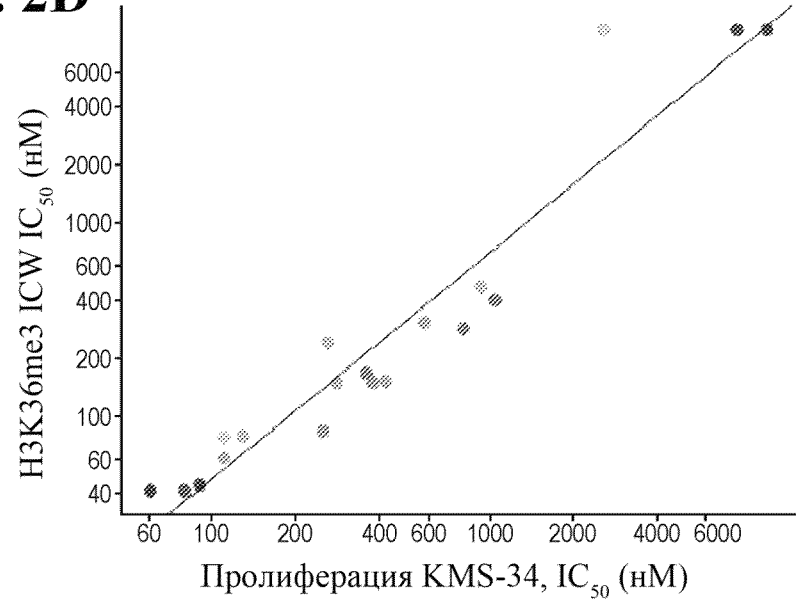
Фиг. 2В



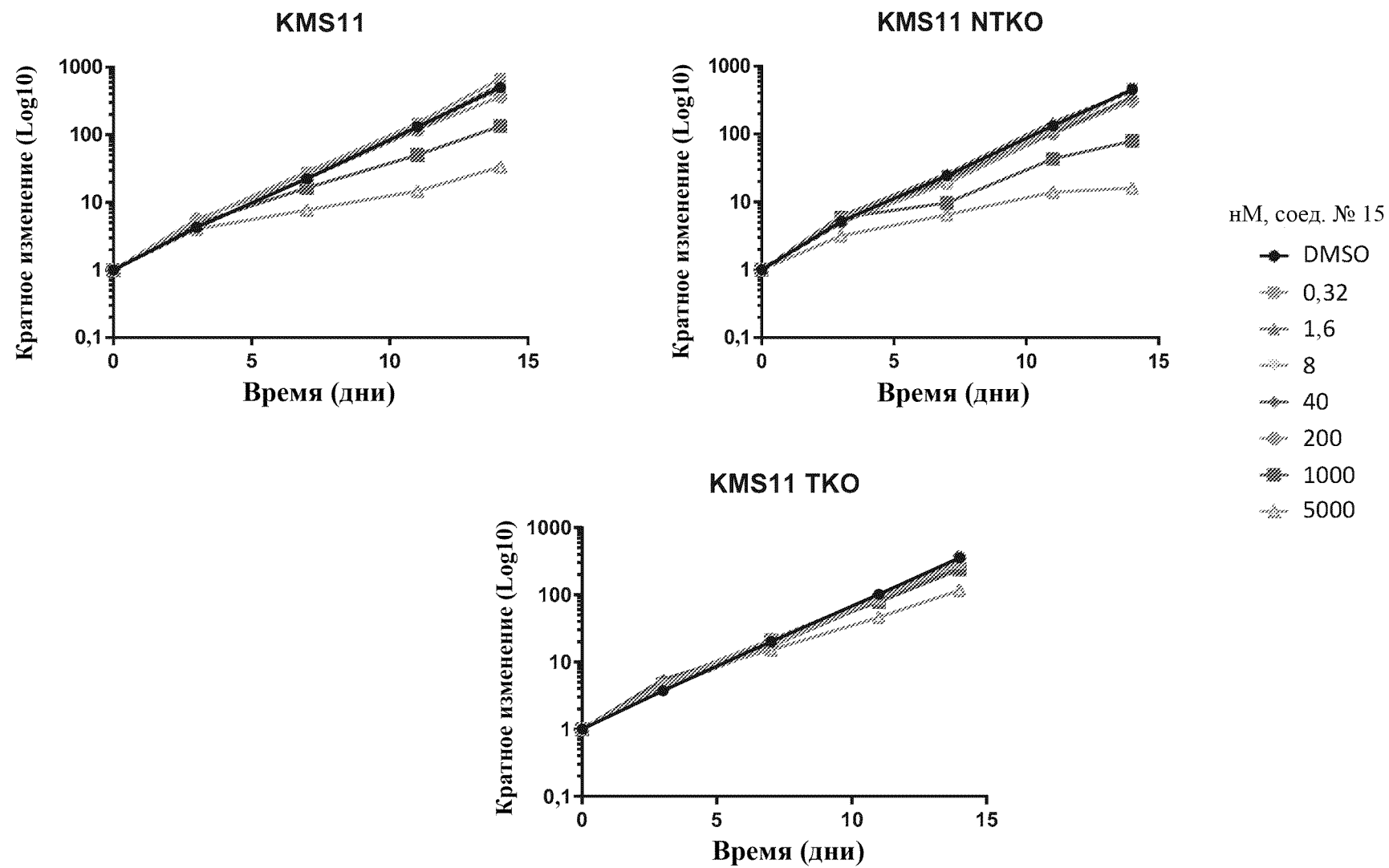
Фиг. 2С

Соединение	BC IC ₅₀ (мкМ)	ICW IC ₅₀ (мкМ)	14 день, LTP, AT IC ₅₀ (мкМ)
Соед. № 372	>10	>2	>10
Соед. № 359	0,875	>2	7,8
Соед. № 15	0,017	0,041	0,08
Соед. № 373	>10	>2	>10

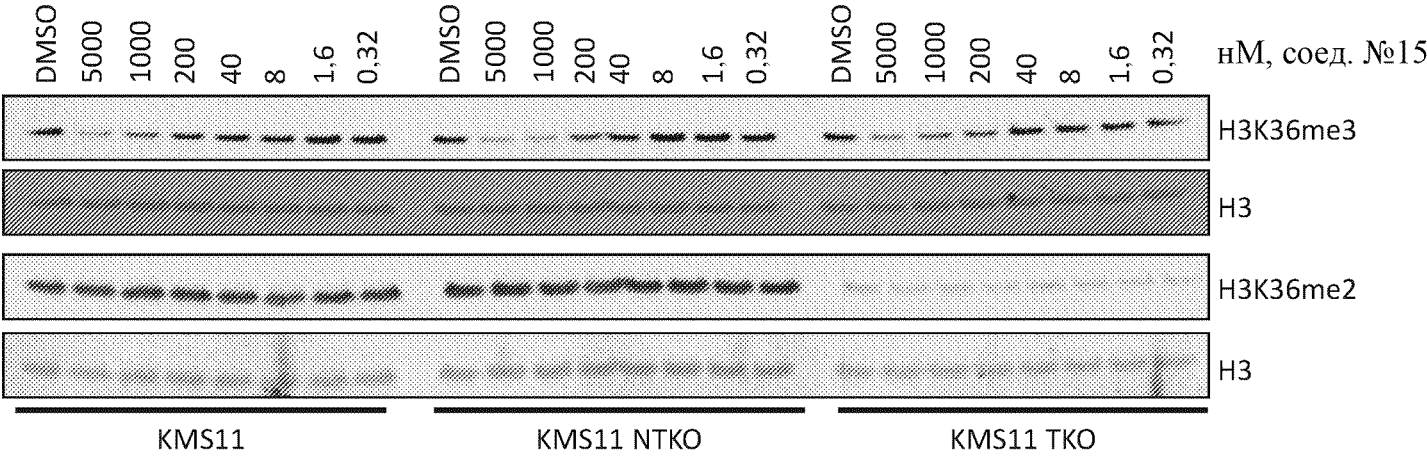
Фиг. 2D



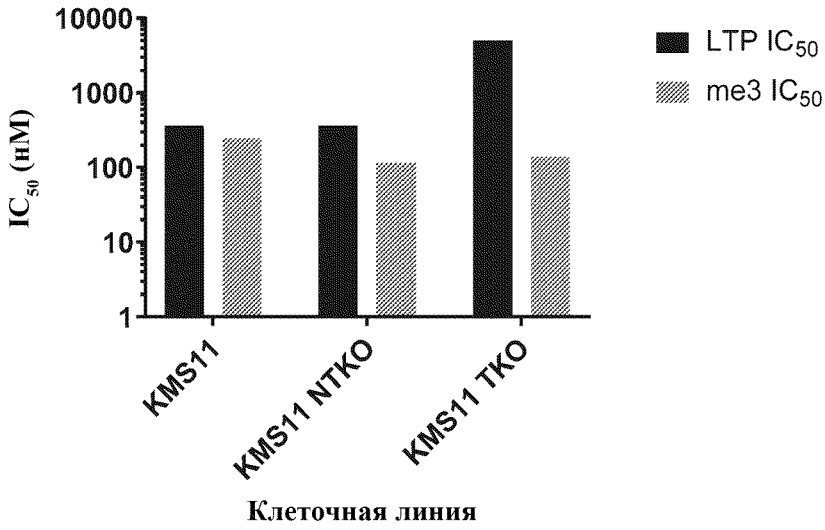
Фиг. 3А



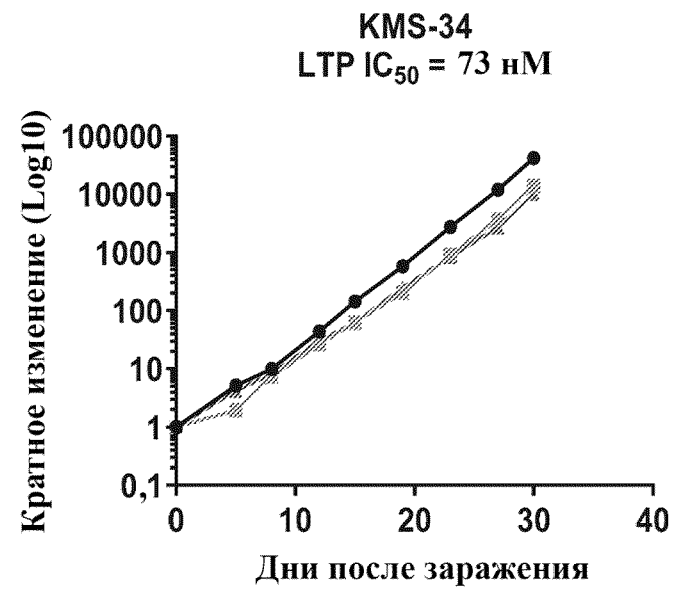
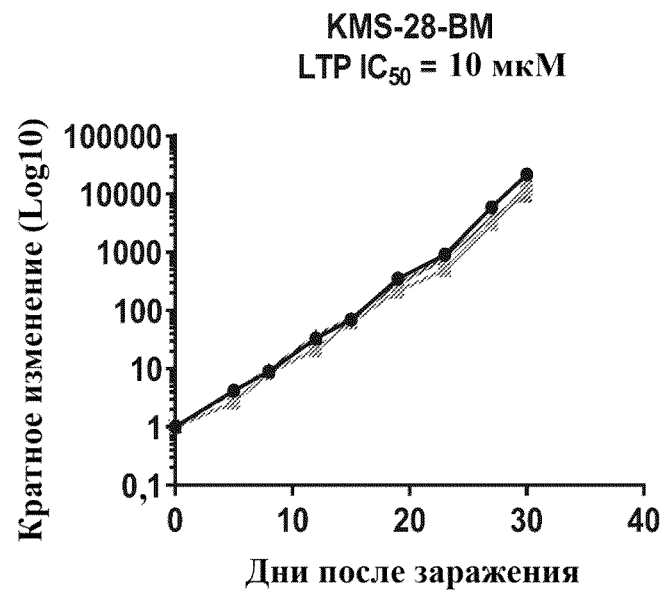
Фиг. 3В



Фиг. 3С

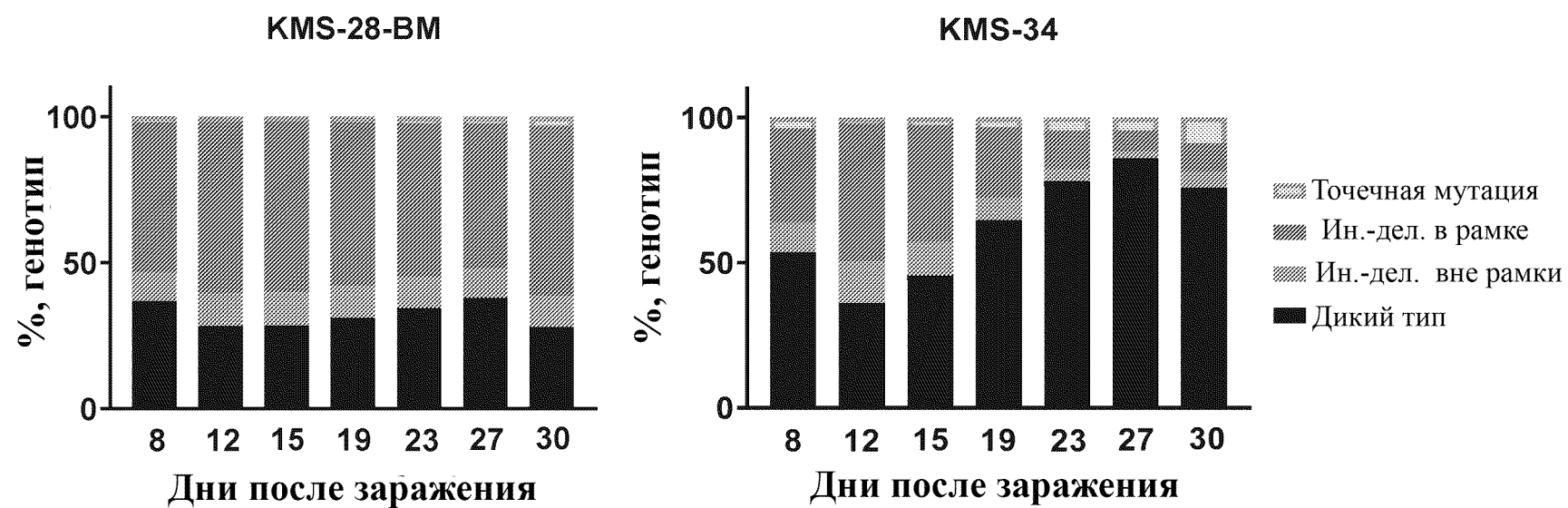


Фиг. 4А

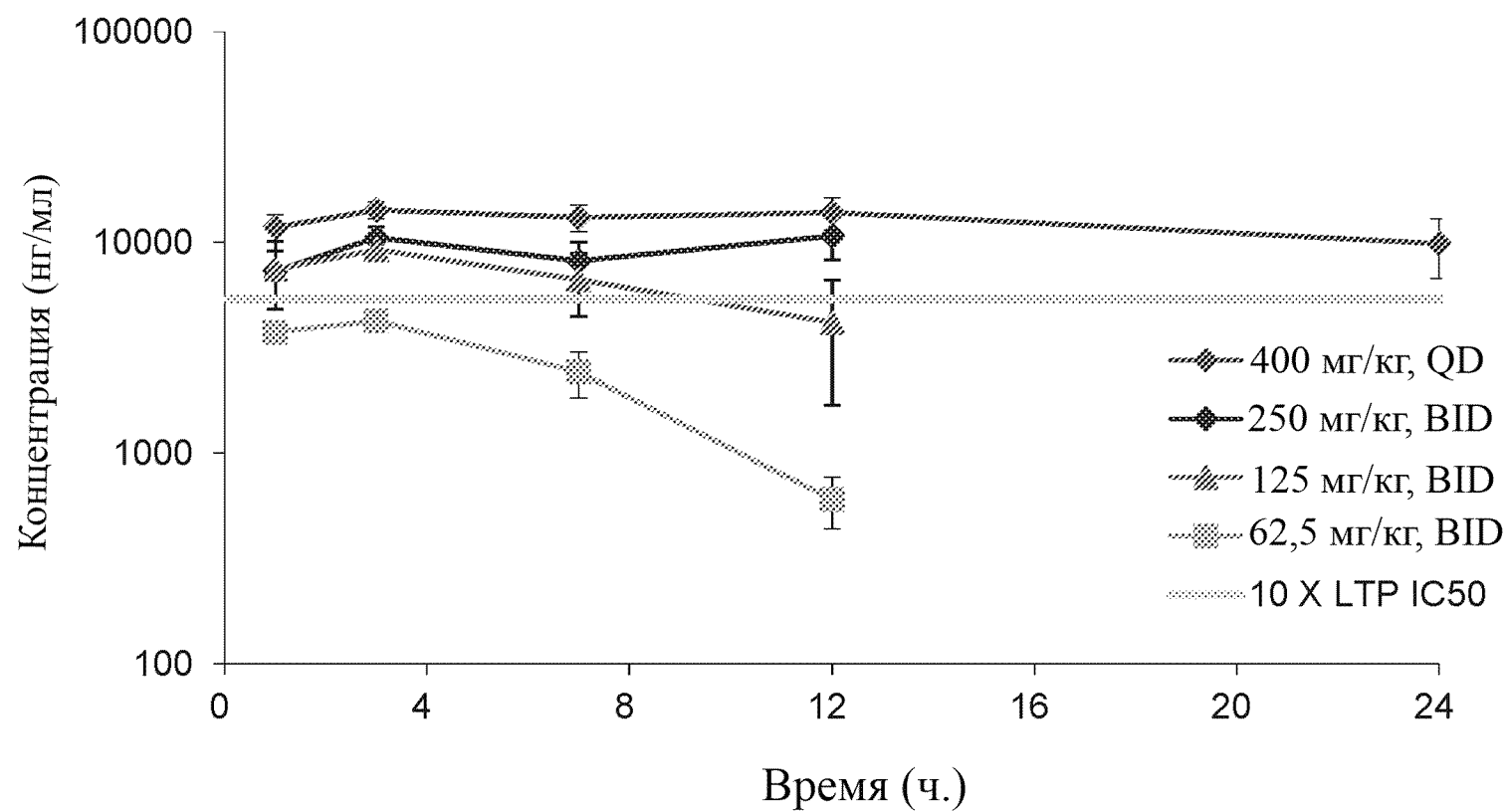


—●— Пустой вектор
····· WHSC1-1
- - - WHSC1-2

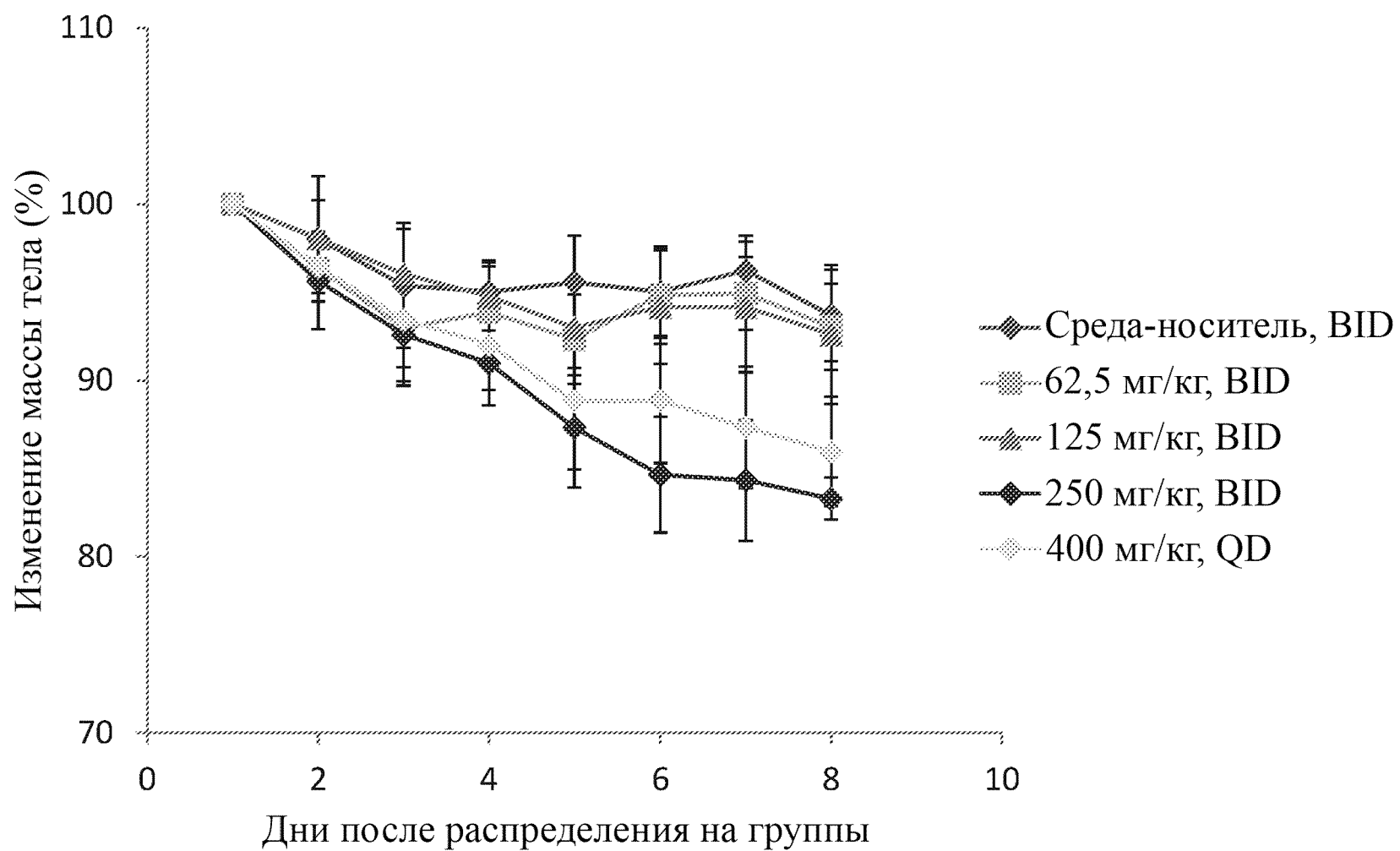
Фиг. 4В



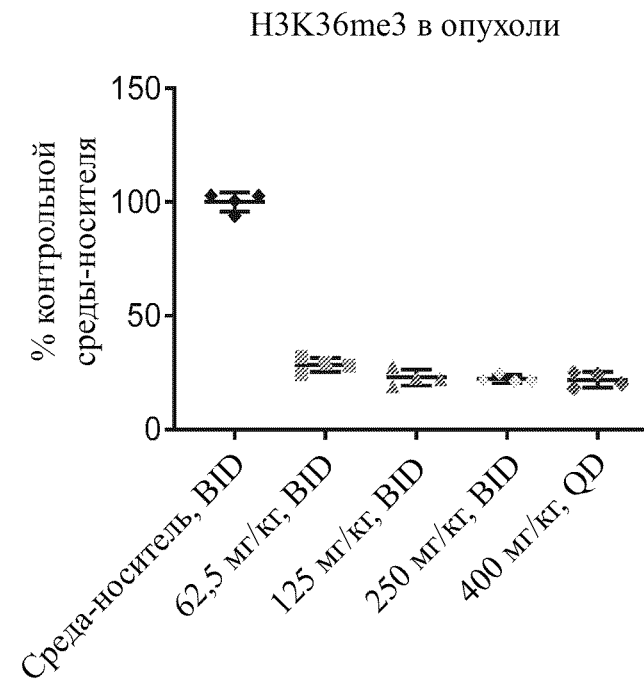
Фиг. 5А



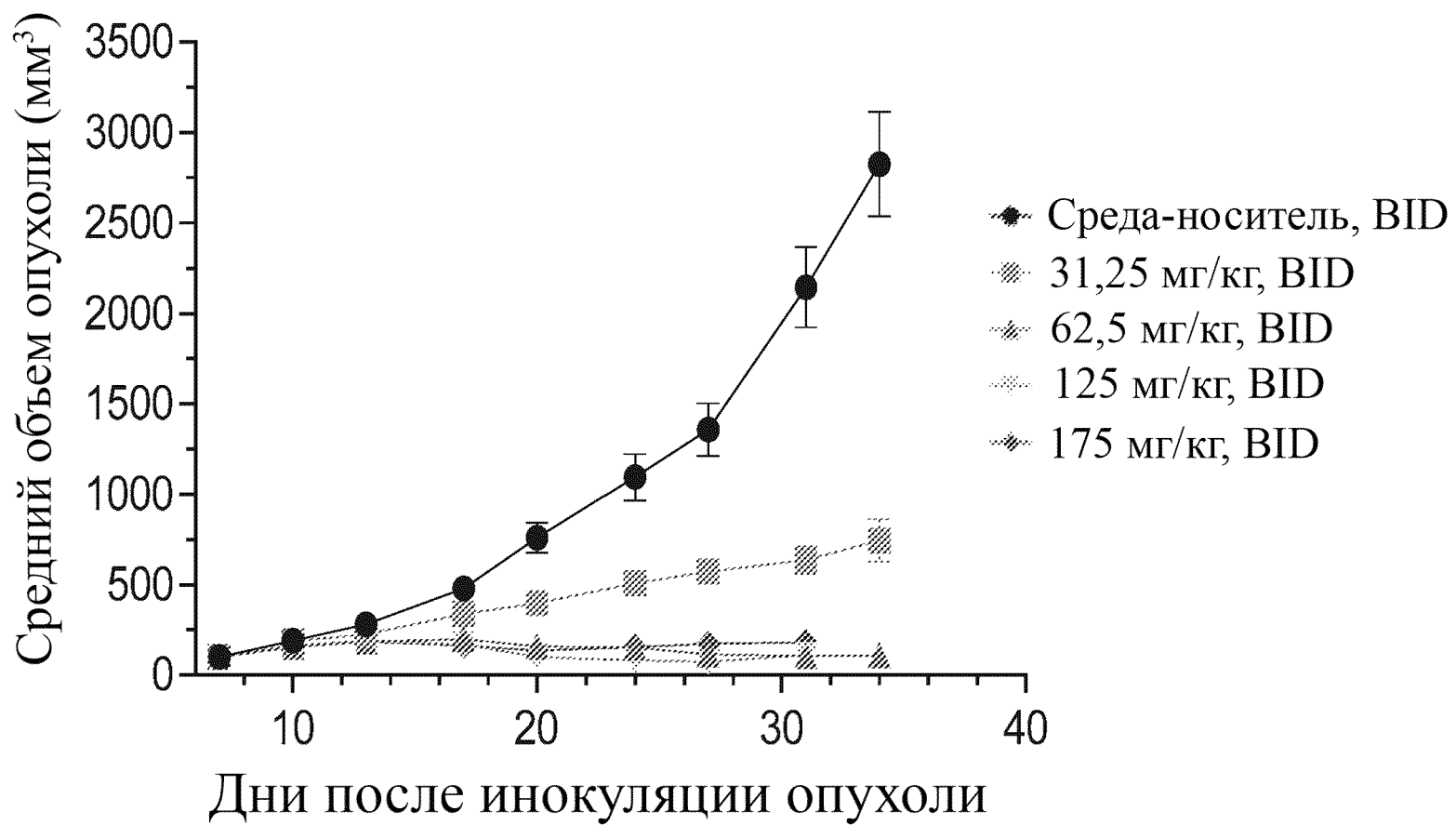
Фиг. 5В



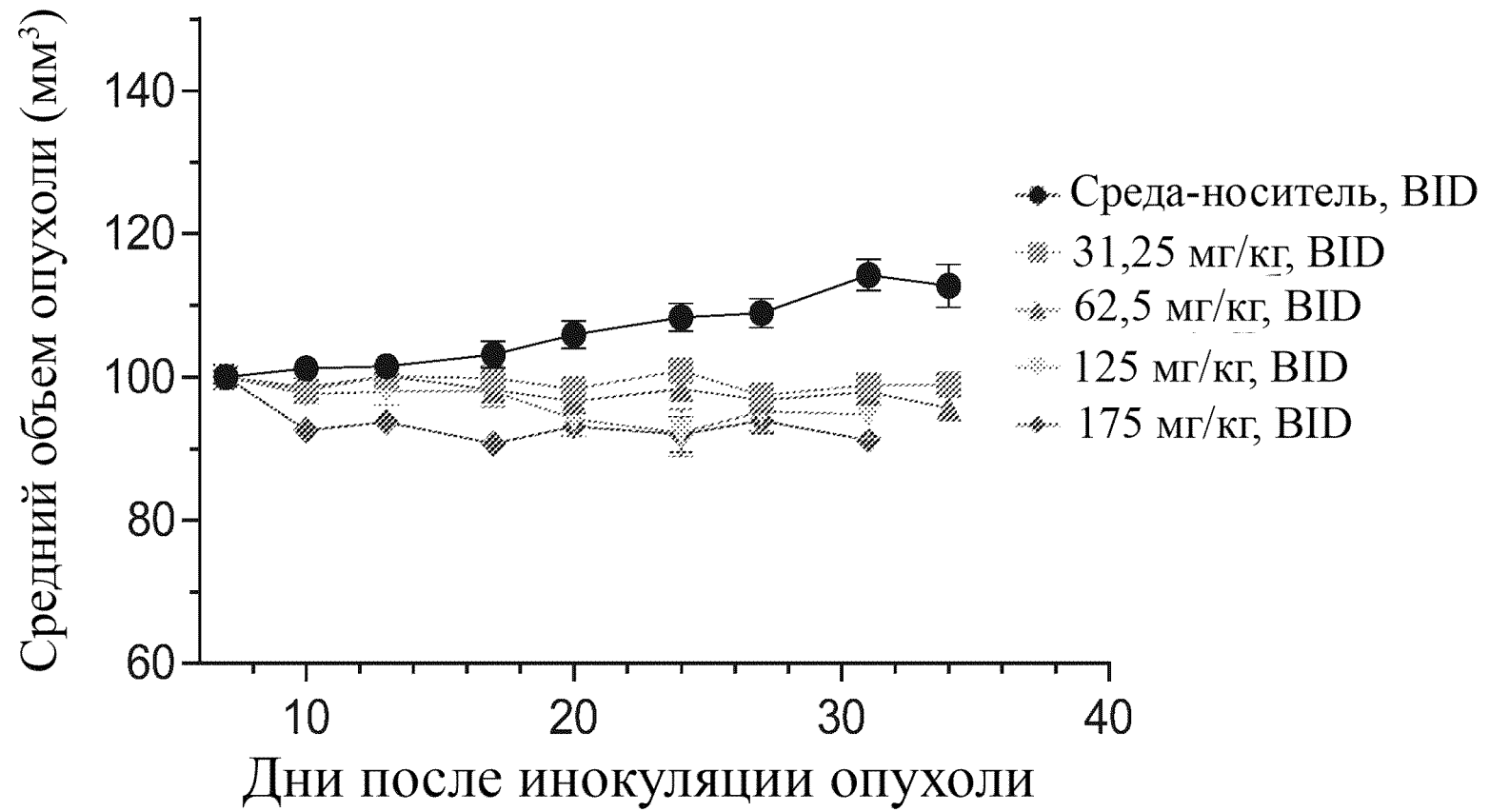
Фиг. 5С



Фиг. 6А

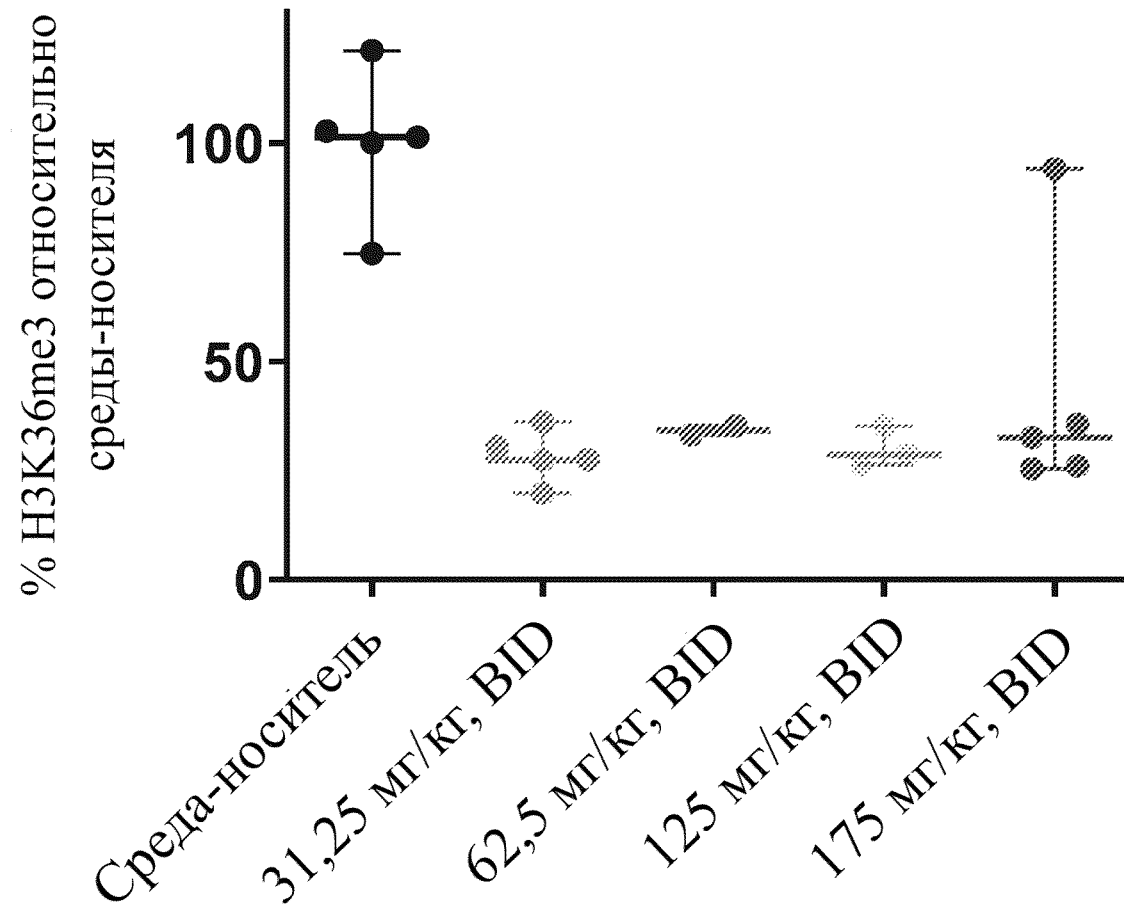


Фиг. 6В

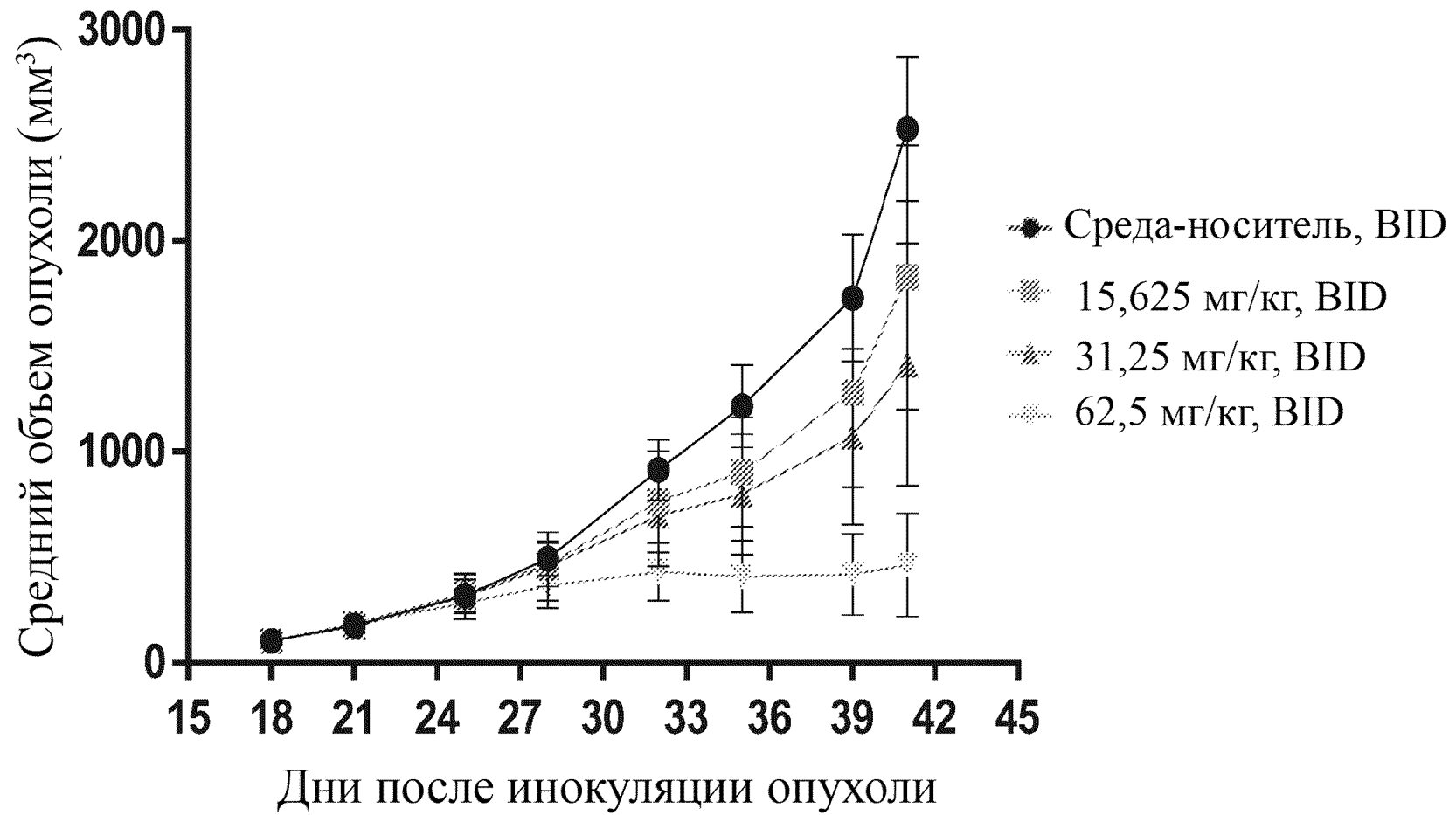


Фиг. 6С

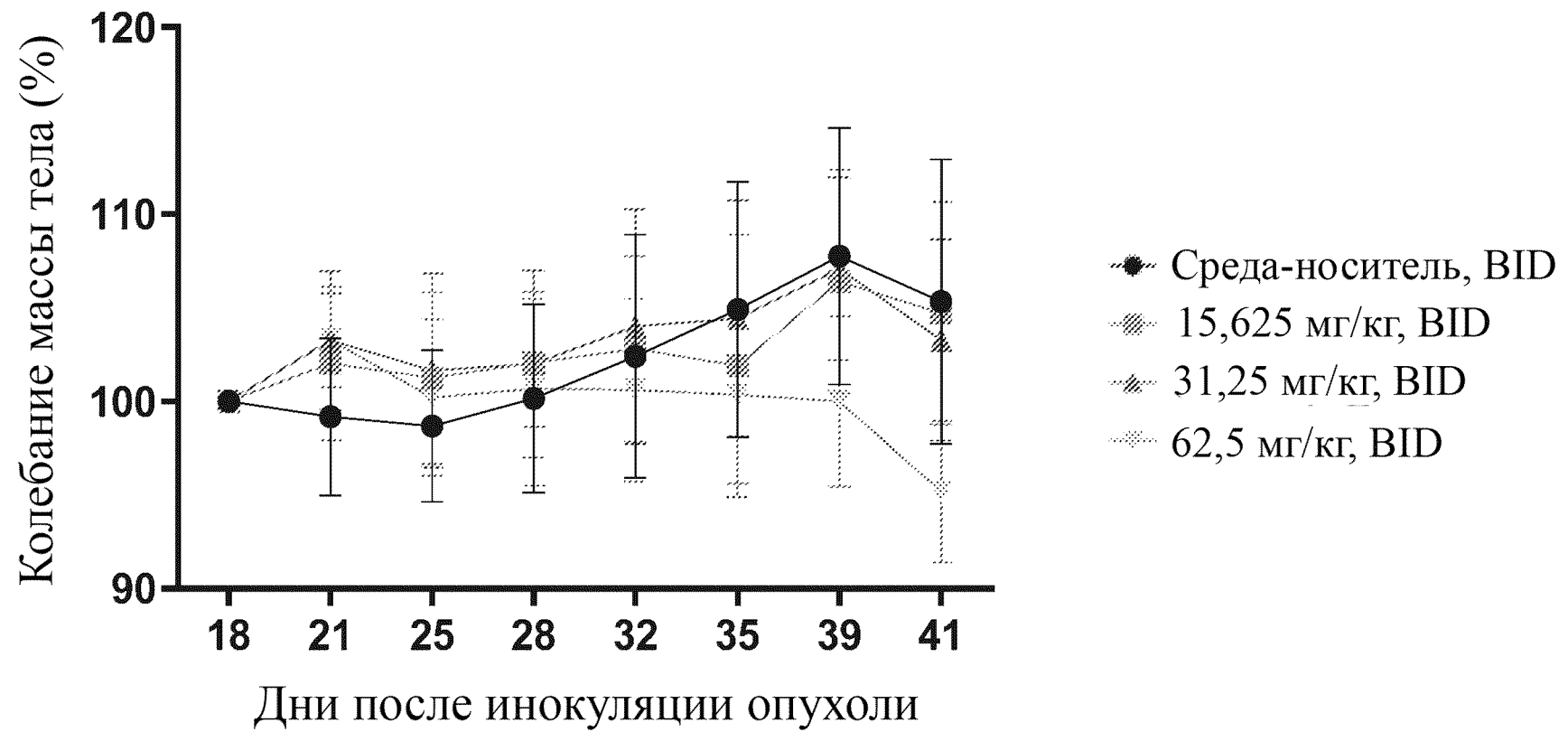
НЗК36те3 в опухоли



Фиг. 7А



Фиг. 7В



Фиг. 7С

НЗК36те3 в опухоли

