

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202192019 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2021.11.02

(51) Int. Cl. *A61P 35/00* (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.02.13

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(1-ОКСО-5-(ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)ИЗОИНДОЛИН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/806,140

(72) Изобретатель:

(32) 2019.02.15

Беквит Роан Эрик Джон, Бонацци
Симоне, Черниенко Артем, Виссер
Майкл Скотт (US)

(33) US

(86) PCT/IB2020/051205

(87) WO 2020/165833 2020.08.20

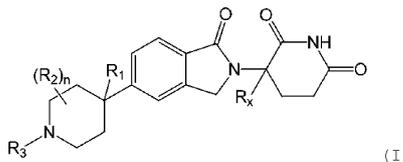
(74) Представитель:

(71) Заявитель:

НОВАРТИС АГ (CH)

Медведев В.Н. (RU)

(57) В настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, где R₁, R₂, R₃, R_x и n являются такими, как определено в данном документе, а также способы их получения и применения.

A1

202192019

202192019

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-569334RU/022

ПРОИЗВОДНЫЕ 3-(1-ОКСО-5-(ПИПЕРИДИН-4-ИЛ)ИЗОИНДОЛИН-2-ИЛ)ПИПЕРИДИН-2,6-ДИОНА И ПУТИ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка заявляет преимущество и приоритет предварительной заявки на патент США № 62/806140, поданной 15 февраля 2019 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к соединениям на основе 3-(1-оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона и композициям на их основе, а также к их применению для лечения заболеваний или нарушений, связанных с белком с цинковыми пальцами 2 семейства IKAROS (IKZF2), или при которых снижение уровней содержания белков IKZF2 или IKZF4 может обеспечивать снижение тяжести заболевания или нарушения.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Белок с цинковыми пальцами 2 семейства IKAROS (IKZF2) (также называемый Helios) является одним из пяти представителей семейства транскрипционных факторов Ikaros, обнаруженных у млекопитающих. IKZF2 содержит четыре домена с цинковыми пальцами рядом с N-концом, которые участвуют в связывании ДНК, и два домена с цинковыми пальцами на C-конце, которые участвуют в димеризации белка. IKZF2 приблизительно на 50% идентичен представителям семейства IKAROS - Ikaros (IKZF1), Aiolos (IKZF3) и Eos (IKZF4), с наиболее высокой гомологией в областях цинковых пальцев (идентичность 80%+). Эти четыре транскрипционных фактора семейства Ikaros связываются с одним и тем же консенсусным сайтом ДНК и способны гетеродимеризоваться друг с другом при совместной экспрессии в клетках. Пятый белок семейства Ikaros, Pegasus (IKZF5), только на 25% идентичен IKZF2, в отличие от других представителей семейства IKAROS связывает другой сайт ДНК и не может легко гетеродимеризоваться с другими белками семейства Ikaros. IKZF2, IKZF1 и IKZF3 экспрессируются в основном в гемопоэтических клетках, тогда как IKZF4 и IKZF5 экспрессируются в широком спектре тканей. (John, L.B., et al., (2011), Mol. Immunol. 48:1272-1278; Perdomo, J., et al., (2000), J. Biol. Chem. 275:38347-38354.)

Считается, что IKZF2 играет важную роль в функционировании и стабильности регуляторных Т-клеток (Treg). IKZF2 активно

экспрессируются на уровне mRNA и белка в популяциях регуляторных Т-клеток. Было показано, что нокдаун IKZF2 с помощью siRNA приводит к снижению экспрессии FoxP3 и ослаблению способности выделенных CD4⁺ CD25⁺ Treg человека блокировать активацию Т-клеток *in vitro*. Более того, было показано, что сверхэкспрессия IKZF2 в выделенных Treg мыши повышает уровень экспрессии связанных с Treg маркеров, таких как CD103 и GITR, а клетки со сверхэкспрессией IKZF2 демонстрировали повышение супрессии Т-клеток-респондеров. Также было обнаружено, что IKZF2 связывает промотор FoxP3, определяющего транскрипционного фактора линии дифференцировки регуляторных Т-клеток, и влияет на экспрессию FoxP3.

Было показано, что у мышей нокаут IKZF2 в FoxP3-экспрессирующих Treg приводил к тому, что активированные Treg теряли свои подавляющие свойства, экспрессировали Т-эффекторные цитокины и брали на себя Т-эффекторные функции. У мутантных мышей с нокаутом по IKZF2 развивается аутоиммунное заболевание по достижении возраста 6-8 месяцев, с повышенным числом активированных CD4 и CD8 Т-клеток, фолликулярных хелперных Т-клеток и В-клеток зародышевого центра. Полагают, что такой наблюдаемый эффект является присущим клеткам, поскольку у мышей Rag2^{-/-}, которым пересадили костный мозг от мышей с нокаутом по IKZF2, но не костный мозг от IKZF2^{+/+}, развивается аутоиммунное заболевание. Прямое доказательство того, что IKZF2 влияет на функцию регуляторных Т-клеток, было получено при исследовании на мышцах, у которых IKZF2 был удален только в экспрессирующих FoxP3 клетках (FoxP3-YFP-Cre Helios^{fl/fl}). Результаты показали, что у этих мышей тоже развивается аутоиммунное заболевание с аналогичными признаками, которые наблюдаются при нокауте по IKZF2 во всем организме животного. Более того, анализ сигнальных путей в эксперименте CHIP-SEQ также позволил предположить, что IKZF2 влияет на экспрессию генов в сигнальном пути STAT5/IL-2R α в регуляторных Т-клетках. Было показано, что данный эффект от утраты IKZF2 становится более очевидным после иммунизации (вирусной инфекцией или инъекцией овечьей крови), и было отмечено, что после иммуностимуляции отрицательные по IKZF2 регуляторные Т-клетки стали приобретать свойства эффекторных Т-клеток. (Getnet, D., et al., Mol. Immunol. (2010), 47:1595-1600; Bin Dhuban, K., et al., (2015), J. Immunol. 194:3687-96; Kim, H-J., et al., (2015), Science 350:334-339; Nakawaga, H., et al., (2016) PNAS, 113: 6248-6253).

Было показано, что сверхэкспрессия изоформ Ikaros, в которых

отсутствуют области связывания ДНК, связана со многими гематологическими злокачественными опухолями человека. Недавно мутации в гене IKZF2, которые приводят к аномальным вариантам сплайсинга, были обнаружены при видах Т-клеточного лейкоза у взрослых и при остром лимфобластном лейкозе с низкой гиподиплоидией. Было высказано предположение, что эти способные к димеризации изоформы оказывают доминирующее негативное влияние на транскрипционные факторы семейства Ikaros, которые вызывают первичное развитие лимфом. У доживших до взрослого состояния нокаутных по IKZF2 мутантов виды лимфомы не развиваются, что подтверждает эту гипотезу (Asanuma, S., et al., (2013), Cancer Sci. 104:1097-1106; Zhang, Z., et al., (2007), Blood 109:2190-2197; Kataoka, D., et al., (2015), Nature Genetics 47:1304-1315).

В настоящее время антитела к CTLA4 используются в клинической практике для нацеливания Treg на опухоли. Однако нацеливание на CTLA4 часто вызывает системную активацию Т-эффекторных клеток, что приводит к чрезмерной токсичности и ограничению терапевтической пользы. Вплоть до 3/4 пациентов, которых лечили комбинацией антитела к PD1 и антитела к CTLA4, сообщили о нежелательных явлениях степени 3 или выше. Таким образом, существует острая необходимость в создании соединений, которые нацелены на Treg в опухолях и не вызывают системную активацию Т-эффекторных клеток.

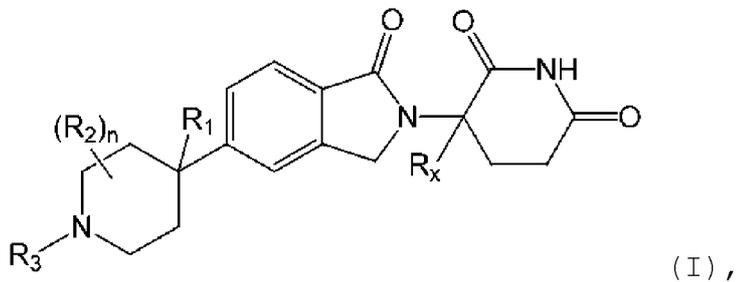
Средство, вызывающее специфическую дегградацию IKZF2, обладает способностью фокусировать усиленный иммунный ответ на области внутри или вблизи опухолей, обеспечивая потенциально более переносимое и менее токсичное терапевтическое средство для лечения рака.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения по настоящему изобретению находят применение в качестве терапевтических средств, в частности, для лечения видов рака и заболеваний, связанных с ними. В одном аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью средства, вызывающего дегградацию IKZF2, предпочтительно они характеризуются такой активностью при уровне 50 мкМ или ниже, и более предпочтительно они характеризуются такой активностью при уровне 10 мкМ или ниже. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью средства, вызывающего дегградацию IKZF2, причем эта активность является селективной в отношении одного или нескольких из IKZF1, IKZF3, IKZF4 и/или IKZF5. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению

характеризуются активностью средства, вызывающего деградацию как IKZF2, так и IKZF4. Соединения по настоящему изобретению характеризуются пригодностью в лечении рака и других заболеваний, при которых такая активность средства, вызывающего деградацию, обеспечивает преимущества для пациента. Например, не ограничиваясь какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что снижение уровней IKZF2 в Treg в опухоли может позволить иммунной системе пациента более эффективно атаковать заболевание. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены новые средства, вызывающие деградацию IKZF2, пригодные для лечения рака и других заболеваний.

Первый аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I)



где:

R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген,

$-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN ;

каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) гидроксialкил, CN или галоген, или

R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или

два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_4 ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими R_5 , или

R_2 и R_3 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6'$, $-NR_6C(O)R_6'$, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN ,

(C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O , N и S ,

(C_3-C_8) циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним или несколькими R_7 ;

каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси,

(C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN ,

(C_3-C_7) циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или

два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенные одним или несколькими R_{10} , или

два R_5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенные одним или несколькими R_{10} ;

каждый из R_6 и R_6' независимо представляет собой H , (C_1-C_6) алкил или (C_6-C_{10}) арил;

каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси,

(C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, адамантила, $-O(CH_2)_{0-3}$ -5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_7) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего

1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_{11} , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,

(C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси, или два R_7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $=O$, или

два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими R_{10} , или

два R_7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими R_{10} ;

каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой H или (C_1-C_6) алкил;

каждый R_{10} независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксильного алкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$ и CN , или

два R_{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $=O$;

каждый R_{11} независимо выбран из CN , (C_1-C_6) алкокси, (C_6-C_{10}) арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксильного алкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$ и CN ;

R_{12} представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_6-C_{10}) арил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R_x представляет собой H или D; и

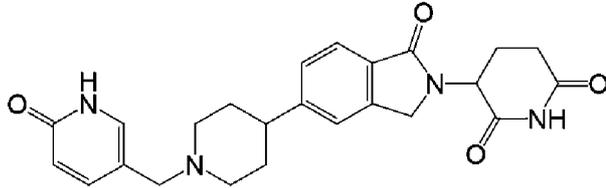
n равняется 0, 1, 2 или 3;

или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам и таутомерам.

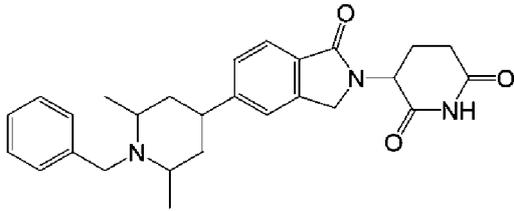
В одном аспекте настоящего изобретения атомы водорода в соединении формулы (I) присутствуют в их нормальном изотопном составе. В предпочтительном аспекте настоящего изобретения атомы

водорода изотопно обогащены дейтерием (D), и в особенно предпочтительном аспекте настоящего изобретения водород в положении R_x обогащен D, как более подробно обсуждается ниже в отношении изотопов и изотопного обогащения.

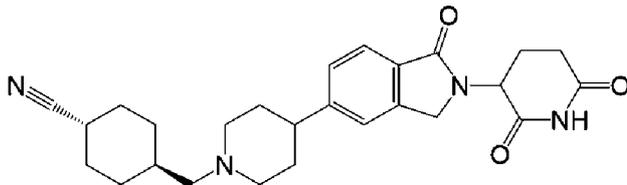
В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из:



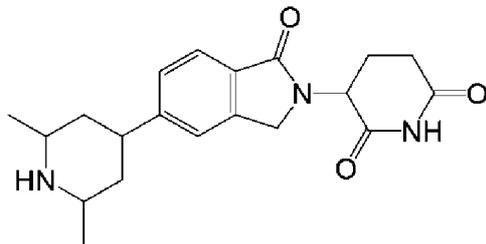
(I-1),



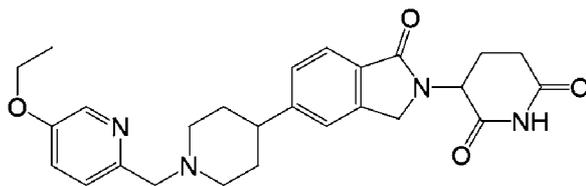
(I-2),



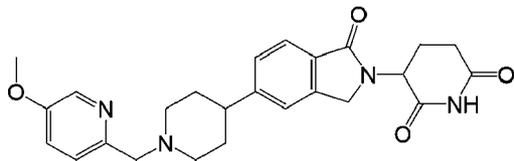
(I-3),



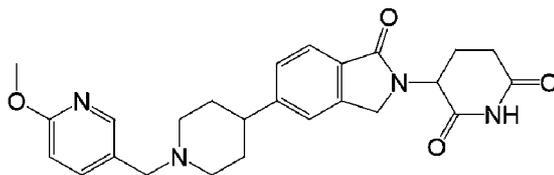
(I-4),



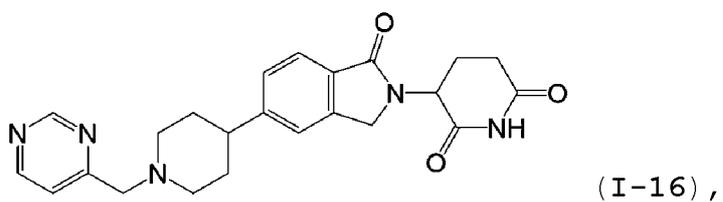
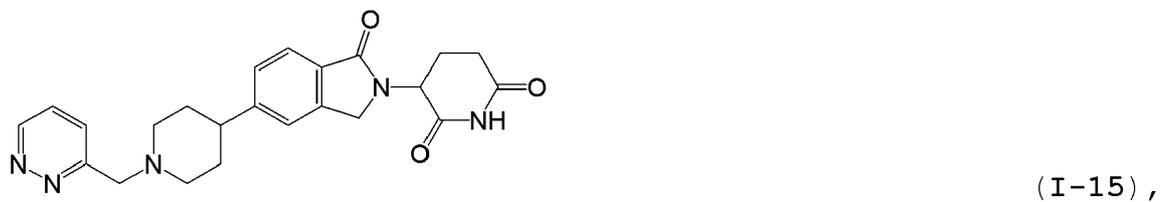
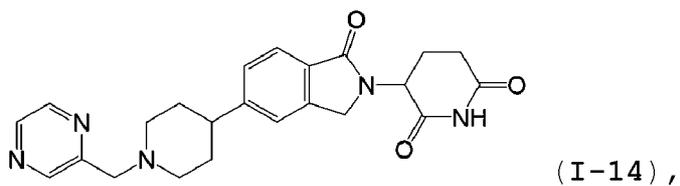
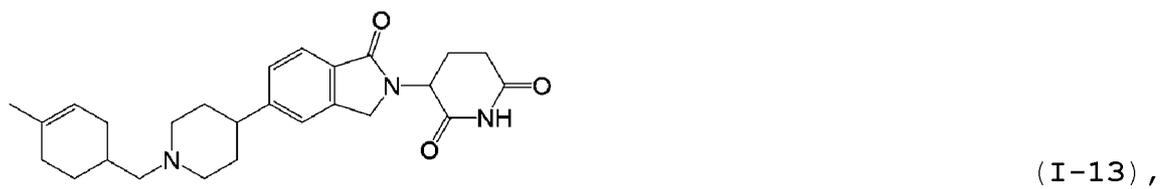
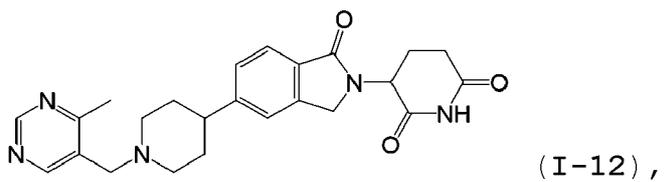
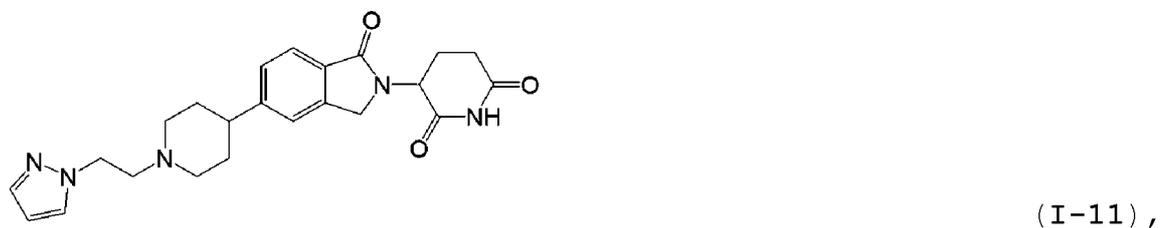
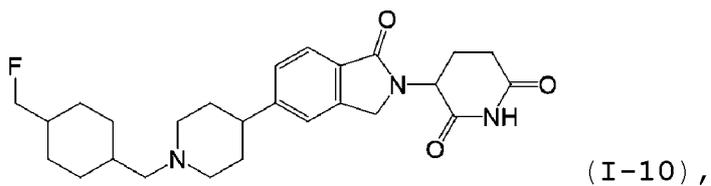
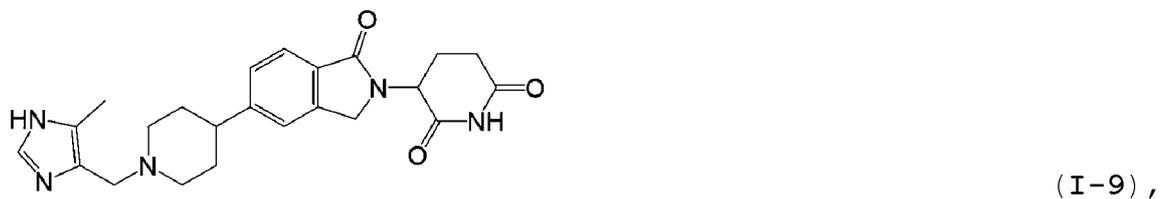
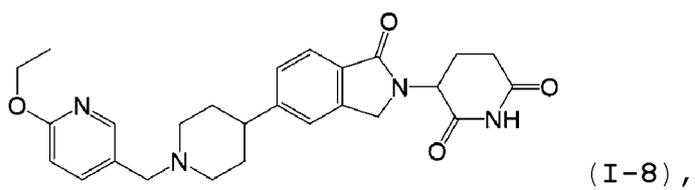
(I-5),

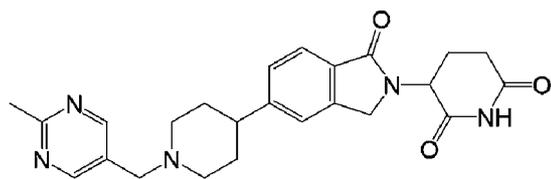


(I-6),

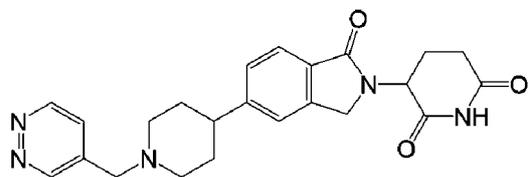


(I-7),

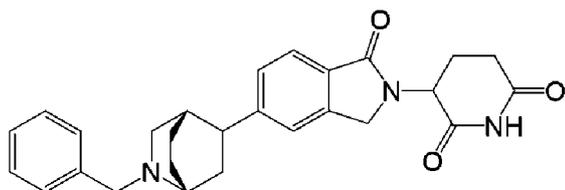




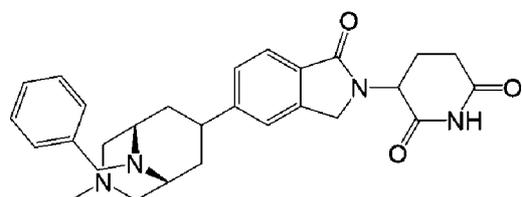
(I-17),



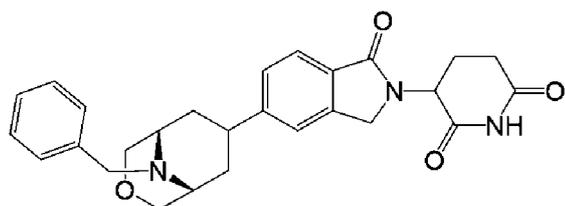
(I-18),



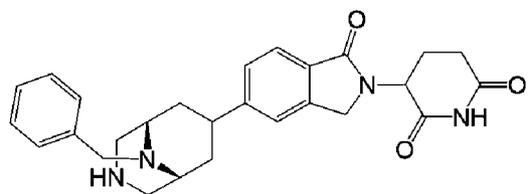
(I-24),



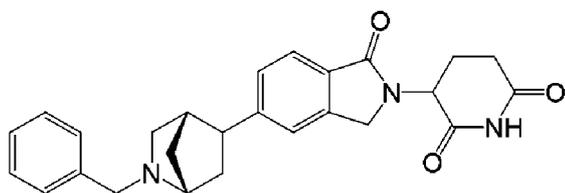
(I-25),



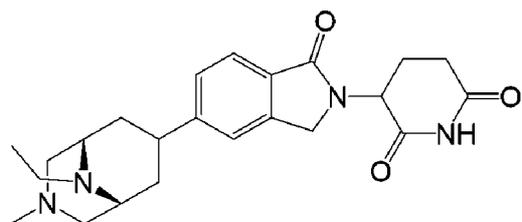
(I-26),



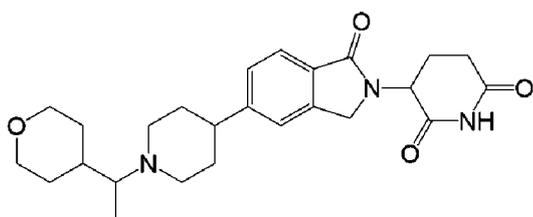
(I-27),



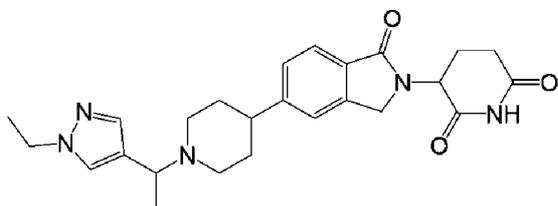
(I-28),



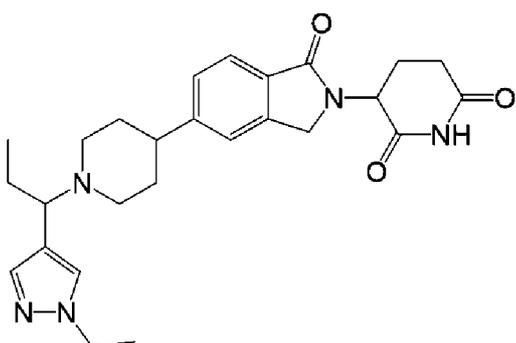
(I-29),



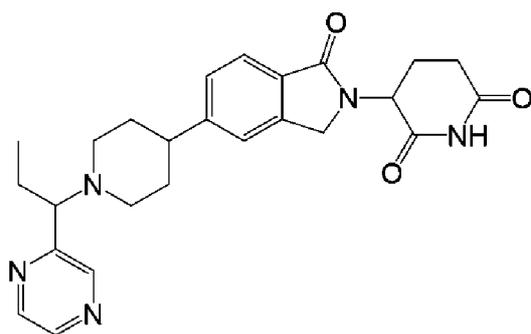
(I-30),



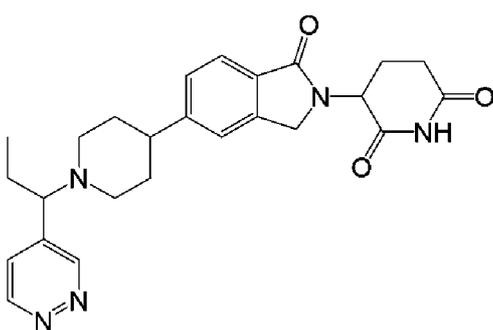
(I-31),



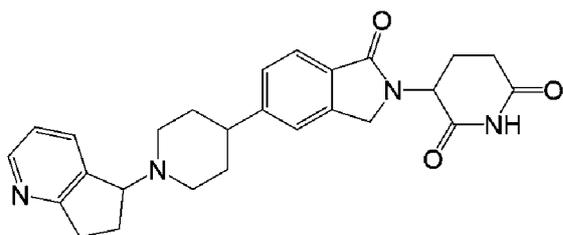
(I-32),



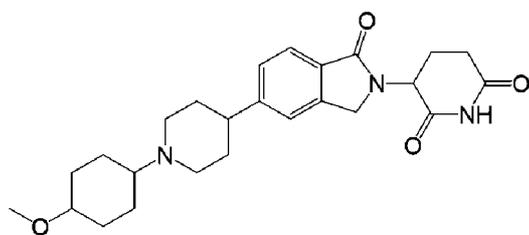
(I-33),



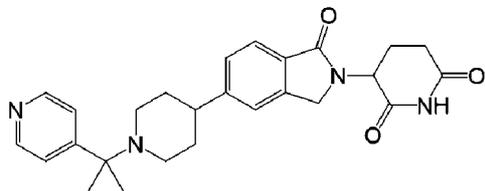
(I-34),



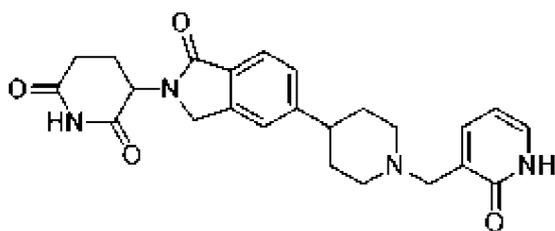
(I-35),



(I-36),



(I-37) и



(I-38)

или его фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на его основе, его стереоизомерам и таутомерам.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения посредством снижения уровней белка IKZF2, где снижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное

фармацевтическое средство.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении заболеваний или нарушений, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2, где снижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-

10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения посредством снижения уровней белка IKZF2, где снижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество. Фармацевтическая композиция является пригодной в лечении заболеваний или нарушений, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2, где снижение уровней белка

IKZF2 обеспечивает лечение заболевания или нарушения. Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу обеспечения деградации IKZF2, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модуляция уровней белка IKZF2, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу модуляции уровней белка IKZF2, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровня пролиферации клетки, при этом способ включает приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером, и снижение уровней белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера. В одном варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления рак представляет собой рак, иммунный ответ на который является недостаточным, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровней белка IKZF2 у субъекта, включающему стадию

введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, остро миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, остро миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу обеспечения деградации IKZF2, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, выбранного из соединения (I-1),

(I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модуляция уровней белка IKZF2, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу модуляции уровней белка IKZF2, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37) и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровня пролиферации клетки, при этом способ включает приведение клетки в контакт с соединением, выбранным из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, и снижение уровней белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26),

(I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера. В одном варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления рак представляет собой рак, иммунный ответ на который является недостаточным, или рак с иммуногенными свойствами.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровней белка IKZF2 у субъекта, включающему стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, выбранному из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению, выбранному из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней белка IKZF2. В одном варианте осуществления заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

В другом аспекте настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению составляют в фармацевтические композиции, содержащие эффективное количество, предпочтительно фармацевтически эффективное количество, соединения по настоящему изобретению или его соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество или носитель.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, введение соединения формулы (I) или его

фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера осуществляется перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или путем инфузии.

В некоторых вариантах осуществления способов, раскрытых в данном документе, введение соединения, выбранного из соединения (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера осуществляется перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или путем инфузии.

В настоящем изобретении предусмотрены средства, вызывающие деградацию IKZF2, которые являются терапевтическими средствами в лечении таких заболеваний, как рак и метастазирование, для лечения заболеваний, на которые влияет модуляция уровней белка IKZF2, и для лечения связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST), рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли парашитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка, видов саркомы мягких тканей, рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака и саркомы Юинга. В другом варианте осуществления связанные с IKZF2 заболевание или нарушение представляют собой рак, иммунный ответ на который является недостаточным, или рак с иммуногенными свойствами.

В настоящем изобретении предусмотрены средства с новыми механизмами действия в отношении белков IKZF2 для лечения

различных типов заболеваний, включая рак и метастазирование, для лечения заболеваний, на которые влияет модуляция уровней белка IKZF2, и для лечения связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений. В итоге, настоящее изобретение предоставляет медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с белками IKZF2.

В настоящем изобретении предусмотрены средства с новыми механизмами действия в отношении белков IKZF2 для лечения различных типов заболеваний, включая рак и метастазирование, для лечения заболеваний, на которые влияет модуляция уровней белка IKZF2, и для лечения связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений. В итоге, настоящее изобретение предоставляет медицинскому сообществу новую фармакологическую стратегию для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с белками IKZF2.

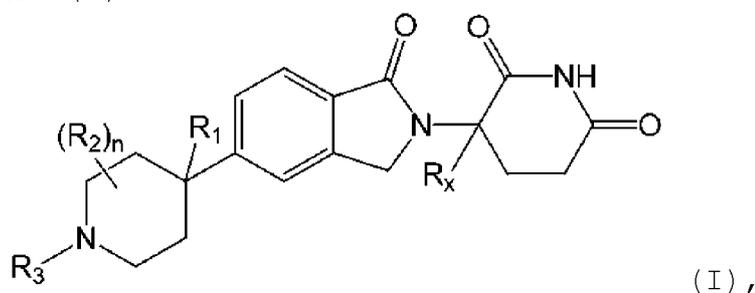
ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям и композициям, которые способны модулировать уровни белка IKZF2. В настоящем изобретении раскрыты способы лечения, предупреждения или снижения тяжести заболевания или нарушения, в развитии которых участвует IKZF2, посредством введения пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера. Способы по настоящему изобретению можно использовать в лечении различных связанных с IKZF2 заболеваний и нарушений посредством модуляции уровней белка IKZF2. Модуляция уровней белка IKZF2 посредством деградации обеспечивает новый подход к лечению, предупреждению или снижению тяжести заболеваний, включая без ограничения рак и метастазирование, и других связанных с IKZF2 заболеваний или нарушений.

В одном аспекте соединения по настоящему изобретению находят применение в качестве терапевтических средств, в частности для лечения видов рака и заболеваний, связанных с ними. В одном аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью, вызывающей деградацию IKZF2, предпочтительно они характеризуются такой активностью при уровне 50 мкМ или ниже, и более предпочтительно они характеризуются такой активностью при уровне 10 мкМ или ниже. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью средства, вызывающего деградацию IKZF2, причем эта активность является селективной в

отношении одного или нескольких из IKZF1, IKZF3, IKZF4 и/или IKZF5. В другом аспекте соединения по настоящему изобретению характеризуются активностью средства, вызывающего деградацию как IKZF2, так и IKZF4. Соединения по настоящему изобретению характеризуются пригодностью в лечении рака и других заболеваний, при которых такая активность, вызывающая деградацию, обеспечивает преимущества для пациента. Например, не ограничиваясь какой-либо теорией, авторы настоящего изобретения полагают, что снижение уровней IKZF2 в Treg в опухоли может позволить иммунной системе пациента более эффективно атаковать заболевание. Таким образом, в настоящем изобретении предусмотрены новые средства, вызывающие деградацию IKZF2, пригодные для лечения рака и других заболеваний.

В первом аспекте настоящего изобретения описаны соединения формулы (I):



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры, где R_1 , R_2 , R_3 , R_x и n являются такими, как описано в данном документе выше.

Подробности настоящего изобретения представлены в сопутствующем описании, приведенном ниже. Хотя при осуществлении на практике или тестировании настоящего изобретения могут применяться способы и материалы, аналогичные или эквивалентные тем, которые описаны в данном документе, ниже описываются способы и материалы в качестве иллюстрации. Другие признаки, объекты и преимущества настоящего изобретения будут очевидны из описания и формулы изобретения. В описании и прилагаемой формуле изобретения форма единственного числа также включает множественное число, если контекст явно не предписывает иное. Если не указано иное, то все технические и научные термины, применяемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понятно специалисту средней квалификации в данной области, к которой относится настоящее изобретение. Все патенты и публикации, процитированные в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Определение используемых терминов и условных обозначений

Термины, которым не дается определение в данном документе, должны интерпретироваться так, как будет понятно специалисту в данной области техники на основании раскрытия и контекста. Тем не менее, в последующем описании и прилагаемой формуле изобретения будут использоваться следующие термины, общепринятые, если не указано иное, определения и условные обозначения которых приведены ниже.

А. Химическая номенклатура, термины и понятия

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, число атомов углерода часто указывается перед группой, например, (C₁-C₁₀) алкил означает алкильную группу или радикал, содержащие от 1 до 10 атомов углерода. Как правило, для групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная группа является точкой присоединения радикала, например, "алкиларил" означает одновалентный радикал формулы алкиларил-, тогда как "арилалкил" означает одновалентный радикал формулы арилалкил-. Кроме того, использование термина, обозначающего одновалентный радикал, в случае, где является подходящим двухвалентный радикал, должно толковаться как обозначение соответствующего двухвалентного радикала и наоборот. Если не указано иное, преимущественную силу имеют общепринятые определения терминов, и подразумеваются и достигаются общепринятые валентности стабильных атомов во всех формулах и группах. Форма единственного числа относится к одному или нескольким (т. е. к по меньшей мере одному) грамматическим объектам формы. В качестве примера "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

Выражение "и/или" означает либо "и", либо "или", если не указано иное.

Термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент (например алкильная группа) может (но не обязательно) быть связан с другими заместителями (например гетероатомами). Например, алкильная группа, которая необязательно замещена, может представлять собой полностью насыщенную алкильную цепь (например исключительно углеводородную). В качестве альтернативы, такая же необязательно замещенная алкильная группа может иметь заместители, отличные от водорода. Например, она в любой точке цепи может быть связана с атомом галогена, гидроксильной группой или любым другим описанным в данном документе заместителем. Таким образом, термин "необязательно замещенный" означает, что данный химический фрагмент может

содержать другие функциональные группы, но не обязательно содержит любые дополнительные функциональные группы. Подходящие заместители, используемые при необязательном замещении описанных групп, включают без ограничения галоген, оксо-, -ОН, -СN, -СООН, -СН₂СN, -О-(С₁-С₆) алкил, (С₁-С₆) алкил, (С₁-С₆) алкокси, (С₁-С₆) галогеналкил, (С₁-С₆) галогеналкокси, -О-(С₂-С₆) алкенил, -О-(С₂-С₆) алкинил, (С₂-С₆) алкенил, (С₂-С₆) алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(С₁-С₆) алкил, -С(О)(С₁-С₆) алкил, -ОС(О)О(С₁-С₆) алкил, -NH₂, -NH((С₁-С₆) алкил), -N((С₁-С₆) алкил)₂, -NHC(О)(С₁-С₆) алкил, -С(О)NH(С₁-С₆) алкил, -S(О)₂(С₁-С₆) алкил, -S(О)NH(С₁-С₆) алкил и S(О)N((С₁-С₆) алкил)₂. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Используемый в данном документе термин "необязательно замещенный" также означает замещенный или незамещенный, значение которых описано ниже.

Термин "замещенный" означает, что указанные группа или фрагмент несут один или несколько подходящих заместителей, где заместители могут соединяться с указанными группой или фрагментом в одном или нескольких положениях. Например арил, замещенный циклоалкилом, может указывать на то, что циклоалкил присоединен к одному атому арила с помощью связи или посредством конденсации с арилом и совместного использования двух или более общих атомов.

Термин "незамещенный" означает, что указанная группа не несет заместителей.

Если конкретно не указано иное, "арил" означает циклическую ароматическую углеводородную группу, содержащую 1-3 ароматических кольца, включая моноциклические или бициклические группы, такие как фенил, бифенил или нафтил. Если она содержит два ароматических кольца (бициклические и т. д.), то ароматические кольца арильной группы необязательно соединены в одной точке (например бифенил) или конденсированы (например нафтил). Арильная группа необязательно замещена одним или несколькими заместителями, например 1-5 заместителями, в любой точке присоединения. Иллюстративные заместители включают без ограничения -Н, -галоген, -СN, -О-(С₁-С₆) алкил, (С₁-С₆) алкил, -О-(С₂-С₆) алкенил, -О-(С₂-С₆) алкинил, (С₂-С₆) алкенил, (С₂-С₆) алкинил, -ОН, -ОР(О)(ОН)₂, -ОС(О)(С₁-С₆) алкил, -С(О)(С₁-С₆) алкил, -ОС(О)О(С₁-С₆) алкил, NH₂, NH((С₁-С₆) алкил), N((С₁-С₆) алкил)₂, -S(О)₂-(С₁-С₆) алкил, -S(О)NH(С₁-С₆) алкил и S(О)N((С₁-С₆) алкил)₂. Заместители сами необязательно замещены. Кроме того, если они содержат два конденсированных кольца, арильные группы необязательно содержат ненасыщенное или

частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Типичные кольцевые системы таких арильных групп включают без ограничения фенил, бифенил, нафтил, антраценил, феналенил, фенантренил, инданил, инденил, тетрагидронафталинил, тетрагидробензоаннуленил и т. п.

Если конкретно не указано иное, "гетероарил" означает одновалентный моноциклический ароматический радикал с 5–24 атомами в кольце или полициклический ароматический радикал, содержащий один или несколько гетероатомов в кольце, выбранных из N, O или S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой C. Используемый в данном документе термин гетероарил также означает бициклическую гетероароматическую группу, в которой гетероатом выбран из N, O или S. Ароматический радикал необязательно независимо замещен одним или несколькими заместителями, описанными в данном документе. Примеры включают без ограничения фурил, тиенил, пирролил, пиридил, пиразолил, пиримидинил, имидазолил, изоксазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразинил, индолил, тиофен-2-ил, хинолил, бензопиранил, изотиазолил, тиазолил, тиадиазол, индазол, бензимидазолил, тиено [3,2-b] тиофен, триазолил, триазинил, имидазо [1,2-b] пиразолил, фуоро [2,3-c] пиридинил, имидазо [1,2-a] пиридинил, индазолил, пирроло [2,3-c] пиридинил, пирроло [3,2-c] пиридинил, пиразоло [3,4-c] пиридинил, тиено [3,2-c] пиридинил, тиено [2,3-c] пиридинил, тиено [2,3-b] пиридинил, бензотиазолил, индолил, индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуранил, бензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, дигидробензоксанил, хинолинил, изохинолинил, 1,6-нафтиридинил, бенз [de] изохинолинил, пиридо [4,3-b] [1,6] нафтиридинил, тиено [2,3-b] пиразинил, хиназолинил, тетразол [1,5-a] пиридинил, [1,2,4] триазоло [4,3-a] пиридинил, изоиндолил, пирроло [2,3-b] пиридинил, пирроло [3,4-b] пиридинил, пирроло [3,2-b] пиридинил, имидазо [5,4-b] пиридинил, пирроло [1,2-a] пиримидинил, тетрагидропирроло [1,2-a] пиримидинил, 3,4-дигидро-2H-1Δ²-пирроло [2,1-b] пиримидин, дибензо [b, d] тиофен, пиридин-2-он, фуоро [3,2-c] пиридинил, фуоро [2,3-c] пиридинил, 1H-пиридо [3,4-b] [1,4] тиазинил, бензоксазолил, бензизоксазолил, фуоро [2,3-b] пиридинил, бензтиофенил, 1,5-нафтиридинил, фуоро [3,2-b] пиридин, [1,2,4] триазоло [1,5-a] пиридинил, бензо [1,2,3] триазолил, имидазо [1,2-a] пиримидинил, [1,2,4] триазоло [4,3-b] пиридазинил, бензо [c] [1,2,5] тиадиазолил, бенз [c] [1,2,5] оксадиазолил, 1,3-

дигидро-2Н-бенз[d]имидазол-2-он, 3,4-дигидро-2Н-пиразоло[1,5-b][1,2]оксазинил, 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридинил, тиазоло[5,4-d]тиазолил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, тиено[2,3-b]пирролил, 3Н-индолил и их производные. Кроме того, если они содержат два конденсированных кольца, арильные группы, определенные в данном документе, содержат ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, конденсированное с полностью насыщенным кольцом. Примеры кольцевых систем этих гетероарильных групп включают индолинил, индолинонил, дигидробензотиофенил, дигидробензофуран, хроманил, тиохроманил, тетрагидрохинолинил, дигидробензотиазин, 3,4-дигидро-1Н-изохинолинил, 2,3-дигидробензофуран, индолинил, индолил и дигидробензоксанил.

"Галоген" или "галогено" означает фтор, хлор, бром или йод.

"Алкил" означает насыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода. Примеры (C₁-C₆) алкильной группы включают без ограничения метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, изопропил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, изопентил, неопентил и изогексил.

"Алкокси" означает насыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 1-12 атомов углерода, содержащий конечной "О" в цепи, например -О(алкил). Примеры алкоксигрупп включают без ограничения метокси-, этокси-, пропокси-, бутокси-, трет-бутокси- или пентоксигруппы.

"Алкенил" означает ненасыщенный углеводород с прямой или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкенильная" группа содержит по меньшей мере одну двойную связь в цепи. Двойная связь в алкенильной группе может быть неконъюгированной или конъюгированной с другой ненасыщенной группой. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, пентенил или гексенил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной и может быть линейной или разветвленной.

"Алкинил" означает ненасыщенный углеводород с линейной или разветвленной цепью, содержащий 2-12 атомов углерода. "Алкинильная" группа содержит по меньшей мере одну тройную связь в цепи. Примеры алкенильных групп включают этинил, пропаргил, н-бутинил, изобутинил, пентинил или гексинил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной.

"Алкилен" или "алкиленил" означает двухвалентный алкильный радикал. Любая из вышеуказанных одновалентных алкильных групп

может представлять собой алкилен при отщеплении второго атома водорода от алкила. Определенный в данном документе термин алкилен также может представлять собой (C₁-C₆) алкилен. Алкилен также может представлять собой (C₁-C₄) алкилен. Типичные алкиленовые группы включают без ограничения -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH- и т. п.

"Циклоалкил" или "карбоциклил" означает моноциклическое или полициклическое насыщенное или частично ненасыщенное неароматическое углеродное кольцо, содержащее 3-18 атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептанил, циклооктанил, норборанил, норборенил, бицикло[2.2.2]октанил или бицикло[2.2.2]октенил и их производные. (C₃-C₈) циклоалкил представляет собой циклоалкильную группу, содержащую 3-8 атомов углерода. Циклоалкильная группа может быть конденсированной (например декалин) или мостиковой (например норборнан).

"Гетероциклил" или "гетероциклоалкил" означает насыщенное или частично насыщенное моноциклическое или полициклическое кольцо, содержащее углерод и по меньшей мере один гетероатом, выбранный из кислорода, азота или серы (O, N или S), и при этом в нем нет делокализованных π электронов (ароматичность), общих для атомов углерода или гетероатомов в кольце. Кольцевая структура гетероциклоалкила может быть замещена одним или несколькими заместителями. Заместители сами могут быть необязательно замещенными. Примеры гетероциклических колец включают без ограничения оксетанил, азетадинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пирролидинил, оксазолинил, оксазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, пиранил, тиопиранил, тетрагидропиранил, диоксалинил, пипереденил, морфолинил, тиоморфолинил, тиоморфолинил S-оксид, тиоморфолинил S-диоксид, пиперазинил, азепинил, оксепинил, диазепинил, тропанил, оксазолидинонил, 1,4-диоксанил, дигидрофуранил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, имидазолинил, дитиоланил и гомотропанил.

"Гидроксиалкил" означает алкильную группу, замещенную одной или несколькими группами -OH. Примеры гидроксиалкильных групп включают HO-CH₂-, HO-CH₂CH₂- и CH₂-CH(OH)-.

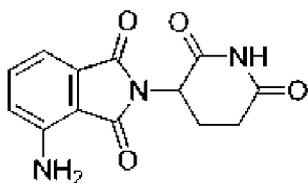
"Галогеналкил" означает алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметил, дифторметил, пентафторэтил, трихлорметил и т. д.

"Галогеналкокси" означает алкоксигруппу, замещенную одним или несколькими атомами галогена. Примеры галогеналкильных групп включают без ограничения трифторметокси, дифторметокси, пентафторэтоксид-, трихлорметокси и т. д.

"Циано" означает заместитель, содержащий атом углерода, связанный с атомом азота тройной связью, например $C\equiv N$.

"Амино" означает заместитель, содержащий по меньшей мере один атом азота (например $-NH_2$).

"Помалидомид" или 4-амино-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион имеет следующую структуру:



В. Соль, пролекарство, производное и сольват - термины и понятия

"Пролекарство" или "производное пролекарства" означают ковалентно связанное производное или носитель исходного соединения или активного лекарственного вещества, которое претерпевает по меньшей мере некоторое биопревращение перед проявлением своего фармакологического эффекта (эффектов). Как правило, такие пролекарства содержат метаболически отщепляемые группы и быстро превращаются *in vivo* с образованием исходного соединения, например посредством гидролиза в крови, и обычно включают сложные эфиры и амидные аналоги исходных соединений. Пролекарство составляется с целью улучшения химической стабильности, улучшения переносимости и соблюдения пациентом режима приема, улучшения биодоступности, увеличения продолжительности действия, улучшения селективности в отношении органов, улучшения состава (например повышенной растворимости в воде) и/или снижения интенсивности побочных эффектов (например токсичности). Как правило, сами пролекарства имеют слабую биологическую активность или не имеют ее и являются стабильными в обычных условиях. Пролекарства могут быть легко получены из исходных соединений с использованием способов, известных из уровня техники, таких как способы, описанные в A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, особенно глава 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery,

K.B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; *Methods in Enzymology*, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, в частности стр. 309-396; *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, особенно том 1 и стр. 172-178, а также стр. 949-982; *Pro-Drugs as Novel Delivery Systems*, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; *Bioreversible Carriers in Drug Design*, E.B. Roche (ed.), Elsevier, 1987, каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемое пролекарство" означает пролекарство на основе соединения по настоящему изобретению, которое с медицинской точки зрения является подходящим для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., соответствующим разумному соотношению польза/риск и эффективным для его предполагаемого применения, а также цвиттерионные формы, где это возможно.

"Соль" означает ионную форму исходного соединения или продукт реакции исходного соединения с подходящей кислотой или основанием для получения кислотной соли или основной соли исходного соединения. Соли соединений по настоящему изобретению можно синтезировать из исходных соединений, которые содержат основной или кислотный фрагмент, посредством обычных химических способов. Обычно соли получают посредством осуществления реакции свободного основания или кислоты исходного соединения со стехиометрическими количествами или с избытком необходимых солеобразующих неорганической или органической кислоты или основания в подходящем растворителе или различных комбинациях растворителей.

"Фармацевтически приемлемая соль" означает соль соединения по настоящему изобретению, которая с медицинской точки зрения является подходящей для применения в контакте с тканями людей и низших животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п., соответствующей обоснованному соотношению польза/риск, обычно растворимой или диспергируемой в воде или масле и эффективной для его предполагаемого применения. Термин включает фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и фармацевтически приемлемые соли присоединения основания. Поскольку соединения по настоящему изобретению являются пригодными как в форме свободного основания, так и в форме соли, на практике применение формы соли равнозначно применению формы основания.

Перечни подходящих солей можно найти, например, в публикации S.M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты" означает те соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований и которые не являются биологически или иным образом нежелательными, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, сульфаминовая кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п., и органическими кислотами, такими как уксусная кислота, трихлоруксусная кислота, трифторуксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфокислота, бензойная кислота, 2-ацетоксибензойная кислота, масляная кислота, камфорная кислота, камфорсульфокислота, коричная кислота, лимонная кислота, диглюконовая кислота, этансульфокислота, глутаминовая кислота, гликолевая кислота, глицерофосфорная кислота, полусульфоновая кислота, гептановая кислота, гексановая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, 2-гидроксиэтансульфокислота (изетионовая кислота), молочная кислота, малеиновая кислота, гидроксималеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, мезитиленсульфокислота, метансульфокислота, нафталинсульфокислота, никотиновая кислота, 2-нафталинсульфокислота, щавелевая кислота, памоевая кислота, пектиновая кислота, фенилуксусная кислота, 3-фенилпропионовая кислота, пикриновая кислота, пивалевая кислота, пропионовая кислота, пировиноградная кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, сульфаниловая кислота, винная кислота, п-толуолсульфокислота, ундекановая кислота и т. п.

"Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания" означает те соли, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот и не являются биологически или иным образом нежелательными, образованы с неорганическими основаниями, такими как аммиак или гидроксид, карбонат или бикарбонат аммония или катиона металла, такого как натрий, калий, литий, кальций, магний, железо, цинк, медь, марганец, алюминий и т. п. Особенно предпочтительными являются соли аммония, калия, натрия, кальция и магния. Соли, полученные из фармацевтически приемлемых

органических нетоксичных оснований, включают соли первичных, вторичных и третичных аминов, соединений четвертичного аммония, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, диэтиламин, триэтиламин, изопропиламин, трипропиламин, трибутиламин, этаноламин, диэтанолламин, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, гидабаин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, N-этилпиперидин, соединения тетраметиламмония, соединения тетраэтиламмония, пиридин, N, N-диметиланилин, N-метилпиперидин, N-метилморфолин, дициклогексиламин, дибензиламин, N, N-дибензилфенетиламин, 1-эфенамин, N, N-дибензилэтилендиамин, полиаминные смолы и т. п. Особенно предпочтительными органическими нетоксичными основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этаноламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

"Сольват" означает комплекс с переменной стехиометрией, образованный растворенным веществом, например соединением формулы (I)), и растворителем, например водой, этанолом или уксусной кислотой. Это физическое взаимодействие может включать различные степени ионной и ковалентной связи, включая водородную связь. В определенных случаях сольват можно выделять, например в тех случаях, когда одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. Как правило, такие растворители, отобранные для целей настоящего изобретения, не влияют на биологическую активность растворенного вещества. "Сольваты" охватывают как сольваты в фазе раствора, так и поддающиеся выделению. Типичные сольваты включают гидраты, этанолаты, метанолаты и т. п.

"Гидрат" означает сольват, в котором молекула (молекулы) растворителя представляет собой воду.

Соединения по настоящему изобретению, обсуждаемые ниже, включают их свободное основание или кислоту, их соли, сольваты и пролекарства на их основе и могут включать в свою структуру окисленные атомы серы или четвертичные атомы азота, хотя это явно не указано или не показано, особенно его фармацевтически приемлемые формы. Такие формы, в частности фармацевтически приемлемые формы, предназначены для вхождения в объем прилагаемой формулы изобретения.

С. Изомер - термины и понятия

"Изомеры" означают соединения, имеющие одинаковое количество и природу атомов и, следовательно, одинаковую молекулярную массу, но различающиеся расположением или конфигурацией атомов в пространстве. Термин включает стереоизомеры и геометрические изомеры.

Термины "стереоизомер" или "оптический изомер" означают стабильный изомер, который содержит по меньшей мере один хиральный атом или характеризуется ограниченной способностью к вращению, что приводит к возникновению перпендикулярных плоскостей асимметрии (например некоторые бифенилы, аллены и спиросоединения), и способен вращать плоскость плоскополяризованного света. Поскольку в соединениях по настоящему изобретению существуют центры асимметрии и другие особенности химической структуры, которые могут приводить к возникновению стереоизомерии, то в настоящем изобретении рассматриваются стереоизомеры и их смеси. Соединения по настоящему изобретению и их соли содержат асимметрические атомы углерода и, следовательно, могут существовать в виде отдельных стереоизомеров, рацематов и в виде смесей энантиомеров и диастереомеров. Как правило, такие соединения получают в виде рацемической смеси. Однако, если необходимо, такие соединения можно получать или выделять в виде чистых стереоизомеров, т. е. в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров, или в виде смесей, обогащенных одним стереоизомером. Как более подробно обсуждается ниже, отдельные стереоизомеры соединений получают посредством синтеза из оптически активных исходных материалов, содержащих требуемые хиральные центры, или посредством получения смесей энантиомерных продуктов с последующим разделением или выделением, таким как превращение в смесь диастереомеров с последующим разделением или перекристаллизацией, хроматографические методики, применение хиральных разделяющих средств или непосредственное разделение энантиомеров на колонках для хиральной хроматографии. Исходные соединения с определенной стереохимией либо доступны коммерчески, либо их получают посредством способов, описанных ниже, и разделяют посредством методик, хорошо известных из уровня техники.

"Энантиомеры" означают пару стереоизомеров, которые являются несовпадающими зеркальными отображениями друг друга.

"Диастереоизомеры" или "диастереомеры" означают оптические изомеры, которые не являются зеркальными отображениями друг друга.

"Рацемическая смесь" или "рацемат" означают смесь, содержащую равные части отдельных энантиомеров.

"Нерацемическая смесь" означает смесь, содержащую неравные части отдельных энантиомеров.

"Геометрический изомер" означает стабильный изомер, который возникает в результате наличия ограниченной свободы вращения вокруг двойных связей (например цис-2-бутен и транс-2-бутен) или в циклической структуре (например цис-1,3-дихлорциклобутан и транс-1,3-дихлорциклобутан). Поскольку в соединениях по настоящему изобретению могут присутствовать двойные (олефиновые) углерод-углеродные связи, двойные связи C=N, циклические структуры и тому подобное, в настоящем изобретении рассматривается каждый из различных стабильных геометрических изомеров и их смеси, возникающие в результате определенного положения заместителей вокруг этих двойных связей и в этих циклических структурах. Заместители и изомеры обозначаются с применением условного обозначения цис/транс или с применением E- или Z-системы, где символ "E" означает заместители более высокого порядка на противоположных сторонах двойной связи, а символ "Z" означает заместители более высокого порядка на той же стороне двойной связи. Подробное обсуждение E- и Z-изомерии приведено в публикации J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992, которая настоящим включена посредством ссылки во всей своей полноте. Некоторые из следующих примеров представляют собой отдельные E-изомеры, отдельные Z-изомеры и смеси E/Z-изомеров. Определение E- и Z-изомеров можно осуществлять посредством аналитических способов, таких как рентгеновская кристаллография, ^1H ЯМР и ^{13}C ЯМР.

Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут существовать в более чем одной таутомерной форме. Как упомянуто выше, соединения по настоящему изобретению включают все такие таутомеры.

Из уровня техники хорошо известно, что на биологическую и фармакологическую активность соединения влияет стереохимия соединения. Таким образом, например, энантиомеры часто проявляют совершенно разную биологическую активность, включая различия в фармакокинетических свойствах, таких как метаболизм, связывание белка и тому подобное, и фармакологические свойства, включая тип проявляемого действия, степень активности, токсичность и тому подобное. Таким образом, специалист в данной области техники

поймет, что один энантиомер может быть более активным или может проявлять благоприятный эффект при обогащении им по сравнению с другим энантиомером или при отделении его от другого энантиомера. Кроме того, специалист в данной области техники должен знать, как отделить, обогатить или селективно получить энантиомеры соединений по настоящему изобретению на основании данного раскрытия и знаний из предшествующего уровня техники.

Таким образом, хотя рацемическая форма лекарственного средства и может использоваться, она часто менее эффективна, чем введение такого же количества энантиомерно чистого лекарственного средства; действительно, в некоторых случаях один энантиомер может быть фармакологически неактивным и всего лишь быть разбавителем. Например, хотя ибупрофен ранее вводили в качестве рацемата, было показано, что только S-изомер ибупрофена эффективен в качестве противовоспалительного средства (однако в случае ибупрофена, хотя R-изомер и неактивен, но он *in vivo* превращается в S-изомер, таким образом, скорость действия рацемической формы лекарственного средства ниже, чем у чистого S-изомера). Кроме того, фармакологическое действие энантиомеров может иметь неодинаковую биологическую активность. Например, S-пеницилламин является терапевтическим средством при хроническом артрите, тогда как R-пеницилламин токсичен. Действительно, некоторые очищенные энантиомеры имеют преимущества перед рацематами, так как сообщалось, что очищенные индивидуальные изомеры имеют более высокие скорости проникновения через кожу по сравнению с рацемической смесью. См. патенты США №№ 5114946 и 4818541.

Таким образом, если один энантиомер является фармакологически более активным, менее токсичным или обладает предпочтительным действием в организме, по сравнению с другим энантиомером, то с терапевтической точки зрения будет предпочтительно вводить этот энантиомер. Таким образом, пациент, проходящий лечение, будет подвергаться воздействию более низкой суммарной дозы лекарственного средства и более низкой дозы энантиомера, который может быть токсичным, или ингибитора другого энантиомера.

Получение чистых энантиомеров или смесей с необходимым энантиомерным избытком (ee) или энантиомерной чистоты осуществляется посредством одного или нескольких из множества способов (a) разделения или отделения энантиомеров или (b) энантиоселективного синтеза, известных специалистам в данной области техники, или их комбинации. Эти способы разделения обычно

основаны на хиральном распознавании и включают, например, хроматографию с применением хиральных неподвижных фаз, энантиоселективное комплексообразование гость-хозяин, разделение или синтез с применением хиральных вспомогательных веществ, энантиоселективный синтез, ферментативное и неферментативное кинетическое разделение или спонтанную энантиоселективную кристаллизацию. Такие способы в целом описаны в *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (2nd Ed.)*, G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T.E. Beesley and R.P.W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999 и Satinder Ahuja, *Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000. Кроме того, существуют столь же хорошо известные способы количественного определения энантиомерного избытка или чистоты, например GC, HPLC, CE или ЯМР, и определения абсолютной конфигурации и конформации, например CD ORD, рентгеновская кристаллография или ЯМР.

В общем, подразумеваются все таутомерные формы и изомерные формы и смеси, будь то отдельные геометрические изомеры или стереоизомеры или рацемические или нерацемические смеси, химической структуры или соединения, если только конкретная стереохимия или изомерная форма конкретно не указана в названии или структуре соединения.

D. Фармацевтическое введение и лечение - термины и условные обозначения

"Пациент" или "субъект" представляет собой млекопитающее, например человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяна, шимпанзе, павиан или резус. В определенных вариантах осуществления субъектом является примат. В еще одних вариантах осуществления субъектом является человек.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" при применении в сочетании с соединением означает количество соединения по настоящему изобретению, которое (i) обеспечивает лечение или предупреждение конкретного заболевания, состояния или нарушения, (ii) ослабляет, снижает тяжесть или устраняет один или несколько симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения или (iii) предупреждает или задерживает проявление одного или нескольких симптомов конкретного заболевания, состояния или нарушения, описанных в данном документе.

Термины "фармацевтически эффективное количество" или

"терапевтически эффективное количество" означают количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для обеспечения лечения заболеваний, состояний или нарушений, при которых полезно применение этих соединений. Такое количество будет достаточным, чтобы вызвать в ткани, системе или у пациента биологический или медицинский ответ, который стремится получить исследователь или клиницист. Количество соединения по настоящему изобретению, которое составляет терапевтически эффективное количество, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, путь введения, скорость выведения соединения, длительность лечения, тип болезненного состояния или нарушения, подвергаемого лечению, и его тяжесть, лекарственные средства, используемые в комбинации с соединениями по настоящему изобретению или одновременно с ними, а также возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента. Такое терапевтически эффективное количество обычно может быть определено специалистом средней квалификации в данной области с учетом его/ее собственных знаний, предшествующего уровня техники и данного раскрытия.

Используемый в данном документе термин "фармацевтическая композиция" относится к соединению по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру вместе с по меньшей мере одним фармацевтически приемлемым носителем в форме, подходящей для перорального или парентерального введения.

"Носитель" охватывает носители, вспомогательные вещества и разбавители и означает материал, композицию или среду-носитель, например жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, вспомогательное вещество, растворитель или инкапсулирующий материал, участвующие в переносе или транспортировке фармацевтического средства из одного органа или части тела в другой орган или часть тела субъекта.

Субъект "нуждается" в лечении, если от такого лечения данный субъект (предпочтительно человек) получит пользу с биологической, медицинской точки зрения или улучшится качество его жизни.

Используемые в данном документе термины "подавлять", "подавление" или "подавляющий" относятся к снижению выраженности или супрессии данного состояния, симптома, или нарушения, или

заболевания, или к значительному снижению исходного уровня активности в отношении биологической активности или процесса.

Используемые в данном документе термины "лечить", "осуществление лечения" или "лечение" в отношении любого заболевания или нарушения означают облегчение или снижение тяжести заболевания или нарушения (т. е. замедление или приостановку развития заболевания или по меньшей мере одного из его клинических симптомов) или облегчение или снижение тяжести по меньшей мере одного физического параметра или биомаркера, ассоциированных с заболеванием или нарушением, в том числе таких, которые могут не ощущаться пациентом.

Используемые в данном документе термины "предупреждать", "осуществление предупреждения" или "предупреждение" в отношении любого заболевания или нарушения относятся к профилактическому лечению заболевания или нарушения или задержке возникновения или прогрессирования заболевания или нарушения.

"Фармацевтически приемлемый" означает, что вещество или композиция должны быть совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, содержащимися в составе, и/или с млекопитающим, подвергаемым лечению с их применением.

"Нарушение" означает заболевание, состояние или болезнь и используется взаимозаменяемо с этими терминами, если не указано иное.

"Вводить", "осуществление введения" или "введение" означают либо непосредственное введение раскрытого соединения или фармацевтически приемлемой соли раскрытого соединения или композиции субъекту, либо введение производного пролекарства или аналога соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения или композиции субъекту, которые могут образовывать эквивалентное количество активного соединения в организме субъекта.

"Пролекарство" означает соединение, которое *in vivo* превращается метаболическим образом (например посредством гидролиза) в раскрытое соединение.

"Соединения по настоящему изобретению", "соединения согласно настоящему изобретению" и эквивалентные выражения (если не указано иное) относятся к соединениям формул (I), (Ia) и (Ib) и соединениям (I-1), (I-2), (I-3), (I-4), (I-5), (I-6), (I-7), (I-8), (I-9), (I-10), (I-11), (I-12), (I-13), (I-14), (I-15), (I-16), (I-17), (I-18), (I-24), (I-25), (I-26), (I-27), (I-28), (I-29), (I-30), (I-31), (I-32), (I-33), (I-34), (I-34), (I-36), (I-37), и (I-38),

описанным в данном документе, включая их таутомеры, пролекарства на их основе, соли, в частности фармацевтически приемлемые соли, и сольваты и гидраты, где это позволяет контекст, а также все стереоизомеры (включая диастереоизомеры и энантиомеры), ротамеры, таутомеры и изотопно меченые соединения (включая замещения дейтерием), а также естественным образом образующиеся фрагменты (например полиморфы, сольваты и/или гидраты). Для целей настоящего изобретения сольваты и гидраты обычно подразумевают композиции. В общем и предпочтительно, соединения по настоящему изобретению и формулы, обозначающие соединения по настоящему изобретению, подразумевают, что они включают только их стабильные соединения и исключают нестабильные соединения, даже если нестабильное соединение может считаться формально охваченным формулой соединения. Аналогичным образом, ссылка на промежуточные соединения, независимо от того, заявлены они сами или нет, предназначена для того, чтобы охватывать их соли и сольваты, где это позволяет контекст. Для ясности, конкретные случаи, если позволяет контекст, иногда указываются в тексте, но эти примеры являются исключительно иллюстративными и не предназначены для исключения других случаев, когда это позволяет контекст.

"Стабильное соединение" или "стабильная структура" означают соединение, которое является достаточно устойчивым для того, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси с применимой степенью чистоты и составление в эффективное терапевтическое или диагностическое средство. Например соединение, которое будет иметь "свободную валентность" или представляет собой карбанион, не является соединением, рассматриваемым в настоящем изобретении.

В конкретном варианте осуществления выражение "приблизительно" или "примерно" означает в пределах 20%, предпочтительно в пределах 10% и более предпочтительно в пределах 5% от данного значения или диапазона.

Выход каждой из реакций, описанных в данном документе, выражен в процентах от теоретического выхода. "Рак" означает любой рак, вызванный пролиферацией злокачественных опухолевых клеток, таких как опухоли, новообразования, карциномы, саркомы, виды лейкоза, лимфомы и т. п. Например, виды рака включают без ограничения мезотелиому, виды лейкоза и лимфомы, такие как кожные Т-клеточные лимфомы (СТСЛ), некожные периферические Т-клеточные лимфомы, лимфомы, ассоциированные с Т-клеточным лимфотрофическим вирусом человека (HTLV), такие как Т-клеточный лейкоз/лимфому у

взрослых (ATLL), В-клеточную лимфому, острые нелимфоцитарные лейкозы, хронический лимфоцитарный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, острый миелогенный лейкоз, лимфомы и множественную миелому, неходжкинскую лимфому, острый лимфоцитарный лейкоз (ALL), хронический лимфатический лейкоз (CLL), лимфому Ходжкина, лимфому Беркитта, Т-клеточный лейкоз/лимфому у взрослых, острый миелоидный лейкоз (AML), хронический миелоидный лейкоз (CML) или гепатоцеллюлярную карциному. Дополнительные примеры включают миелодиспластический синдром, солидные опухоли у детей, такие как опухоли головного мозга, нейробластома, ретинобластома, опухоль Вильмса, опухоли костей и саркомы мягких тканей, распространенные солидные опухоли у взрослых, такие как виды рака головы и шеи (например рак ротовой полости, гортани и носоглотки), рак пищевода, виды рака мочеполовой системы (например предстательной железы, мочевого пузыря, почки, матки, яичника, яичка), рак легкого (например мелкоклеточный и немелкоклеточный), рак молочной железы, рак поджелудочной железы, меланому и другие виды рака кожи, рак желудка, опухоли головного мозга, опухоли, связанные с синдромом Горлина (например медуллобластома, менингиома и т. д.), и рак печени. Дополнительные примеры форм рака, которые можно лечить с помощью рассматриваемых соединений, включают без ограничения рак скелетной или гладкой мышц, рак желудка, рак тонкой кишки, карциному прямой кишки, рак слюнной железы, рак эндометрия, рак надпочечника, рак анального канала, рак прямой кишки, рак парашитовидной железы и рак гипофиза.

Дополнительные виды рака, в предупреждении, лечении и изучении которых могут быть пригодны описанные в данном документе соединения, представляют собой, например, карциному толстой кишки, семейную аденоматозную полипозную карциному и наследственный неполипозный колоректальный рак или меланому. Кроме того, виды рака включают без ограничения лабиальную карциному, карциному гортани, карциному гортанной части глотки, карциному языка, карциному слюнной железы, карциному желудка, аденокарциному, рак щитовидной железы (медуллярную и папиллярную карциному щитовидной железы), карциному почки, карциному паренхимы почки, карциному шейки матки, карциному тела матки, карциному эндометрия, хориокарциному, карциному яичка, карциному мочевыводящих путей, меланому, опухоли головного мозга, такие как глиобластома, астроциты, менингиома, медуллобластома и периферические нейроэктодермальные опухоли, карциному желчного пузыря,

бронхиальную карциному, множественную миелому, базалиому, тератому, ретинобластому, меланому хориоидеи, семиному, рабдомиосаркому, краниофарингеому, остеосаркому, хондросаркому, миосаркому, липосаркому, фибросаркому, саркому Юинга и плазмоцитому.

Термин "одновременно" или "одновременный" в отношении способа лечения или терапевтического применения касательно комбинации соединения формулы (I) или вариантов осуществления 16, 17 или 35, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств означает введение соединения и одного или нескольких других средств одним и тем же путем и в одно и то же время.

Термин "по отдельности" или "отдельный" в отношении способа лечения или терапевтического применения касательно комбинации соединения формулы (I) или вариантов осуществления 16, 17 или 35, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств означает введение соединения и одного или нескольких других средств разными путями и в примерно одно и то же время.

Подразумевается, что терапевтическое введение "в течение определенного периода времени" в отношении способа лечения или терапевтического применения касательно комбинации соединения формулы (I) или вариантов осуществления 16, 17 или 35, или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств означает введение соединения и одного или нескольких других средств одним и тем же или разными путями и в разное время. В некоторых вариантах осуществления введение соединения или одного или нескольких других средств осуществляется до начала введения другого. Таким образом, можно вводить один из активных ингредиентов (т. е. соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер или одно или несколько других средств) в течение нескольких месяцев до введения другого активного ингредиента или ингредиентов. В данном случае одновременное введение не происходит. Другой тип терапевтического введения в течение определенного периода времени заключается во

введении в течение определенного периода времени двух или более активных ингредиентов комбинации с применением разных частот введения для каждого из активных ингредиентов, посредством чего в определенные моменты времени имеет место одновременное введение всех активных ингредиентов, тогда как в другие моменты времени может быть введена только часть активных ингредиентов комбинации (например, в случае соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и одного или нескольких других средств терапевтическое введение в течение определенного периода времени может быть таким, что соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер вводятся один раз в день и одно или несколько других средств вводятся один раз в четыре недели).

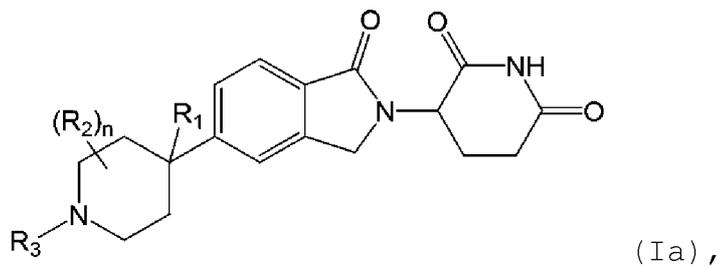
"Связанные с IKZF2 заболевание или нарушение" означает любые заболевание или нарушение, на которое непосредственно или опосредованно влияет модуляция уровней белка IKZF2.

"Связанные с IKZF4 заболевание или нарушение" означает любые заболевание или нарушение, на которое непосредственно или опосредованно влияет модуляция уровней белка IKZF4.

D. Конкретные варианты осуществления и способы тестирования соединений формулы (I)

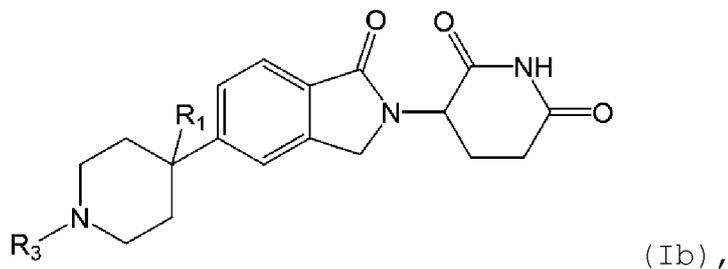
Настоящее изобретение относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам, способным модулировать уровни белка IKZF2, которые являются пригодными для лечения заболеваний и нарушений, ассоциированных с модуляцией уровней белка IKZF2. Настоящее изобретение дополнительно относится к соединениям или их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, пролекарствам на их основе, их стереоизомерам или таутомерам, которые являются пригодными для уменьшения или снижения уровней белка IKZF2.

В одном варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ia):



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) имеют структуру формулы (Ib):



или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры и таутомеры.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул (т. е. формулы (I), формулы (Ia) и/или формулы (Ib))

R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - четырьмя R_4 ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя R_5 , или

каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6'$, $-NR_6C(O)R_6'$, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN , (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - четырьмя R_7 ;

каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN , (C_3-C_7) циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или

два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним - четырьмя R_{10} , или

два R_5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним - четырьмя R_{10} ;

каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, адамантила, $-O(CH_2)_{0-3}$ -5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_7) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - четырьмя R_{11} , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси, или

два R_7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $=O$, или

два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним - четырьмя R_{10} , или

два R_7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним - четырьмя R_{10} ;

каждый R_{11} независимо выбран из CN , (C_1-C_6) алкокси, (C_6-C_{10}) арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила,

галогена, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ и CN ;

или их фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой D. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ гидроксиалкил, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$ или CN . В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или CN . В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ гидроксиалкил или галоген. В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ или CN . В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ гидроксиалкил, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ или CN . В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ гидроксиалкил, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ или CN . В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ гидроксиалкил, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ или CN . В другом варианте осуществления R_1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$ или CN . В еще одном варианте осуществления R_1 представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$ или CN .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R_2 независимо представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ гидроксиалкил, CN или галоген. В другом варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, CN или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ гидроксиалкил, CN или галоген. В другом варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил, CN или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ алкил или $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ галогеналкил.

В другом варианте осуществления каждый R_2 независимо

представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) гидроксиалкил или галоген. В другом варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) гидроксиалкил или галоген. В другом варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил или (C_1-C_6) галогеналкил. В другом варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил или галоген. В еще одном варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) галогеналкил или галоген. В другом варианте осуществления каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 5-членное или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4- или 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_6) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил. В еще одном варианте осуществления R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_6) циклоалкил. В другом варианте осуществления R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_4-C_7) циклоалкил. В еще одном варианте осуществления R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкил. В другом варианте осуществления R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они

присоединены, образуют (C₆-C₇)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления R₁ и R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₅-C₆)циклоалкил. В другом варианте осуществления R₁ и R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₄-C₆)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления R₁ и R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₆)циклоалкил. В другом варианте осуществления R₁ и R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₅)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления R₁ и R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R₁ и R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления R₁ и R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4- или 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4- или 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₄-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₄-C₆)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления два R₂ вместе с атомами

углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₆)циклоалкил. В другом варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₄-C₇)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₅-C₇)циклоалкил. В другом варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₆-C₇)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₅-C₆)циклоалкил. В другом варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₄-C₆)циклоалкил. В еще одном варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₆)циклоалкил. В другом варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5-членное или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 4- или 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - четырьмя R₄; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя R₅. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, (C₆-C₁₀)арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - четырьмя R₄; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя R₅.

В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₁-

C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_4 ; и где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 . В еще одном варианте осуществления R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_4 ; и где гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3-C_8) циклоалкил, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_4 ; и где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_3 представляет собой (C_1-C_4) алкил, (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - тремя R_4 ; и где арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В другом варианте осуществления R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 . В еще одном варианте осуществления R_3 представляет собой фенил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_3 представляет собой (C_1-C_3) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В еще одном варианте осуществления R_3 представляет собой (C_1-C_3) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В другом варианте осуществления R_3 представляет собой (C_3-

С₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅. В еще одном варианте осуществления R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил или 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R₅. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил или (C₆-C₁₀) арил, где циклоалкил и арил необязательно замещены одним - тремя R₅. В еще одном варианте осуществления R₃ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, необязательно замещенный одним - тремя R₅. В еще одном варианте осуществления R₃ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₅. В другом варианте осуществления R₃ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₅. В еще одном варианте осуществления R₃ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆' , -NR₆C(O)R₆' , галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - четырьмя R₇. В другом варианте осуществления каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆' , -NR₆C(O)R₆' , галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - четырьмя R₇.

В другом варианте осуществления каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, -C(O)NR₆R₆' , -NR₆C(O)R₆' , галогена, -OH, -NH₂ или CN. В

другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6'$, $-NR_6C(O)R_6'$, галогена или $-OH$. В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - четырьмя R_7 . В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - четырьмя R_7 .

В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6'$ и $-NR_6C(O)R_6'$. В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - четырьмя R_7 . В еще одном варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_7 . В еще одном варианте

осуществления каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила или 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероарил замещены одним - тремя R_7 .

В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из (C_3-C_8) циклоалкила или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо выбран из (C_3-C_8) циклоалкила или 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы замещены одним - тремя R_7 .

В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В еще одном варианте осуществления каждый R_4 независимо представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В другом варианте осуществления каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления каждый R_4 независимо представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C_3-C_7) циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN. В еще одном варианте осуществления каждый R_5 независимо выбран из (C_3-C_7) циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, $(C_1-$

C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксильного алкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN , (C_3-C_7) циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S .

В другом варианте осуществления каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) галогеналкокси. В еще одном варианте осуществления каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) гидроксильного алкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$ и CN . В другом варианте осуществления каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксильного алкила, галогена, $-OH$ и CN .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенное одним - четырьмя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенное одним - тремя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенное одним - тремя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенное одним - тремя R_{10} .

В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенное одним - тремя R_{10} . В еще одном варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо или 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенное одним

- тремя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя R_{10} .

В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6 - C_{10})арильное кольцо, необязательно замещенное одним - тремя R_{10} . В еще одном варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют фенильное кольцо, необязательно замещенное одним - тремя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя R_{10} .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два R_5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3 - C_7)циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3 - C_7)циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя R_{10} ; В еще одном варианте осуществления два R_5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3 - C_7)циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - тремя R_{10} ; В другом варианте осуществления два R_5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3 - C_7)циклоалкильное кольцо или 6- или 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома,

выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R₁₀; В еще одном варианте осуществления два R₅ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R₁₀; В другом варианте осуществления два R₅ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4- или 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R₁₀; В другом варианте осуществления два R₅ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним-тремя R₁₀;

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₆ представляет собой H или (C₁-C₃)алкил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H или (C₆-C₁₀)арил. В еще одном варианте осуществления R₆ представляет собой (C₁-C₃)алкил или (C₆-C₁₀)арил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R₆ представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₆ представляет собой H или (C₁-C₃)алкил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H или (C₆-C₁₀)арил. В еще одном варианте осуществления R₆ представляет собой (C₁-C₃)алкил или (C₆-C₁₀)арил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H, метил, этил, н-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R₆ представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R₆ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₂-C₆)алкенила, (C₂-C₆)алкинила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, -C(O)R₈, -(CH₂)₀₋₃C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NR₈C(O)OR₉, -S(O)_pNR₈R₉, -S(O)_pR₁₂, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -O(CH₂)₁₋₃CN, -NH₂, CN, -O(CH₂)₀₋₃(C₆-C₁₀)арила, адамантила, -O(CH₂)₀₋₃-5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₆-C₁₀)арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₇)циклоалкила и 5-7-

членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - четырьмя R_{11} , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси. В другом варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6) гидроксипалкила, галогена, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, $-O(CH_2)_{0-3}-5-$ или $6-$ членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила, моноциклического или бициклического $5-10$ -членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_7) циклоалкила и $5-7$ -членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - четырьмя R_{11} , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси.

В другом варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6) гидроксипалкила, галогена, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, $-O(CH_2)_{0-3}-5-$ или $6-$ членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_6-C_{10}) арила, моноциклического или бициклического $5-10$ -членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_7) циклоалкила и $5-7$ -членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним - четырьмя R_{11} , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси.

В другом варианте осуществления каждый R_7 независимо выбран из $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$,

$-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6) гидроксипалкила, галогена, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN ,

$-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, $-O(CH_2)_{0-3}-5-$ или $6-$ членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,

бициклического 9- или 10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, и гетероарил, и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена, (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) галогеналкила и (C₁-C₆) алкокси.

В другом варианте осуществления каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₇) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₂-C₆) алкенила, (C₂-C₆) алкинила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN.

В другом варианте осуществления каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN. В еще одном варианте осуществления каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси. В другом варианте осуществления каждый R₇ независимо выбран из -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN. В другом варианте осуществления каждый R₇ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₇) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В другом варианте осуществления каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, -C(O)R₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -OH, -NH₂, CN, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₇) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В еще одном варианте осуществления каждый R₇ независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, галогена, -OH, CN и (C₆-C₁₀) арила.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два

R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления два R_7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} . В другом варианте осуществления два R_7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним или несколькими R_{10} ;

В другом варианте осуществления два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя R_{10} , или два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя R_{10} .

В другом варианте осуществления два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5-C_7) циклоалкильное кольцо, необязательно замещенное одним - четырьмя R_{10} . В другом варианте осуществления два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо,

содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенное одним - четырьмя R₁₀.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₈ представляет собой H или (C₁-C₃)алкил. В другом варианте осуществления R₈ представляет собой H, метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R₈ представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R₈ представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R₈ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₉ представляет собой H или (C₁-C₃)алкил. В другом варианте осуществления R₉ представляет собой H, метил, этил, *n*-пропил или изопропил. В другом варианте осуществления R₉ представляет собой H, метил или этил. В еще одном варианте осуществления R₉ представляет собой H или метил. В другом варианте осуществления R₉ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆)гидроксиалкила или галогена. В другом варианте осуществления каждый R₁₀ независимо выбран из -OH, -NH₂ и CN. В еще одном варианте осуществления каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси и галогена. В другом варианте осуществления каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)галогеналкила и галогена. В еще одном варианте осуществления каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆)алкила и галогена.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул два R₁₀ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =O.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆)алкокси, (C₆-C₁₀)арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆)алкила, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)галогеналкила, (C₁-C₆)галогеналкокси, (C₁-C₆)гидроксиалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN. В другом варианте осуществления каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆)алкокси, (C₆-C₁₀)арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные

из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -ОН, -NH₂ и CN. В еще одном варианте осуществления каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆) алкокси и (C₆-C₁₀) арила, где арил необязательно замещен одним - тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -ОН, -NH₂ и CN.

В другом варианте осуществления каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆) алкокси и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где гетероциклоалкил необязательно замещен одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -ОН, -NH₂ и CN. В другом варианте осуществления каждый R₁₁ независимо выбран из CN и (C₁-C₆) алкокси. В еще одном варианте осуществления каждый R₁₁ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - четырьмя заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -ОН, -NH₂ и CN.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R₁₂ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₆-C₁₀) арил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R₁₂ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, фенил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R₁₂ представляет собой (C₁-C₄) алкил, (C₁-C₄) галогеналкил, фенил или 5- или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул n равняется 0, 1 или 2. В другом варианте осуществления n равняется 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления n равняется 0 или 1. В еще одном варианте осуществления n равняется 1 или 2. В другом варианте осуществления n равняется 2 или 3. В еще одном варианте осуществления n равняется 0. В еще одном варианте осуществления n равняется 1. В другом варианте осуществления n равняется 2. В еще

одном варианте осуществления n равняется 3.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , и n равняется 0. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , и n равняется 1. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , и n равняется 2.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран

из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3

гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксикалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксикалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксикалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3

гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно

замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3 - C_8)циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3 - C_8)циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, и R_3 представляет собой (C_6 - C_{10}) арил, (C_3 - C_8)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$

или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, и R₃ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH

или CN, и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n

равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$

или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -ОН, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -ОН, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, $(C_3-$

C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, $(C_1-$

C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂, -C(O)NH₂, -C(O)OH или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3-C_8) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3-C_8) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN , и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой $(C_1-$

C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила,

5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N

и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-

C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксильный алкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксильный алкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксильный алкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксильный алкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксильный алкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1

представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-

C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или (C_3-C_8) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или (C_3-C_8) циклоалкил. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или (C_3-C_8) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним

- тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6)

C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , и каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. В еще одном варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N

и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы

необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой $(C_1-$

C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил,

содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂,

- $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -OH, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -OH, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -OH, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -OH, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN, и каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -OH, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -OH, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-$

C_6) алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная,

гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой

(C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n

равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой $(C_3-$

C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой

(C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил. В другом

варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3-C_8) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R_1 представляет собой

(C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₅. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₅. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксисалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-

C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет

собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -ОН, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-

C_6) алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -ОН, (C_6 - C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3 - C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3 - C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3 - C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2

независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой

(C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет

собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или (C_3-C_8) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или (C_3-C_8) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, 1 или 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄. В еще одном варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой

(C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил,

галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-\text{OH}$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-\text{OH}$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2

независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо

выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил,

замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$,

- $(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, -OH, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, -OH, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, -OH, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксиалкил, галоген, -OH, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3-C_8) циклоалкил, где

арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3-C_8) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксисалкил, галоген, -ОН, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, и каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-$

C_6) алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6 - C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3 - C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6 - C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3 - C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6 - C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3 - C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6) алкил. R_3 представляет собой

(C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -ОН, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил. R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -ОН, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил. R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил. R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -ОН, фенила,

5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил. R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил. R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил. R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная

и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN , каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-$

C_6) алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6) \text{ алкил})_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6) \text{ алкил})_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6) \text{ алкил})_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6) \text{ алкил})_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6) \text{ алкил})_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксialкил, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, каждый R₂

независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, -

$(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_6$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$ алкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{N}((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{алкил})_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой $(\text{C}_1-$

С₆) алкокси, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-С₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((С₁-С₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (С₁-С₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -ОН, (С₆-С₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из О, N и S, (С₃-С₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из О, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой Н, n равняется 0, R₁ представляет собой (С₁-С₆) алкокси, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-С₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((С₁-С₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (С₁-С₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -ОН, (С₆-С₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из О, N и S, (С₃-С₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из О, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой Н, n равняется 0, R₁ представляет собой (С₁-С₆) алкокси, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-С₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((С₁-С₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (С₁-С₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из О, N и S, (С₃-С₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из О, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой Н, n равняется 0, R₁ представляет собой (С₁-С₆) алкокси, галоген, -ОН, -(СН₂)₀₋₂NH₂, -(СН₂)₀₋₂NH(C₁-С₆) алкил, -(СН₂)₀₋₂N((С₁-С₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (С₁-С₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из О, N и S, (С₃-С₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из О, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил,

необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома,

выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NH(C₁-C₆) алкил, -(CH₂)₀₋₂N((C₁-C₆) алкил)₂ или CN, и R₃ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀) арила, 5- или

6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, (C₆-C₁₀)арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного

гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная,

циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы обязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6)алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6)алкил, обязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы обязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом вариантах осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6)алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6)алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы обязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6)алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6)алкил, обязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, обязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6)алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6)алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, обязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6)алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6)алкил, обязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, обязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6)алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6)алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, обязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-

C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или (C_3-C_8) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3-C_8) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, и каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо

представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -OH, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -OH, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -OH, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, -OH, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная,

гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, R₁ представляет собой (C₁-

C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или (C_3-C_8) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или (C_3-C_8) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, и каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой $(C_1-$

C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы

необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо

представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 0 или 1, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой

(C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 0 или 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, и каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, и R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой

(C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из -C(O)OR₆, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R₂ независимо

представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой $(C_1-$

C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый

R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3-C_8) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3-C_8) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо

представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 1 или 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, и каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый

R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой $(C_1-$

C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой

(C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-

3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, (C₃-C₈) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈) циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, R₁ представляет собой (C₁-

C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, и каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой $(C_1-$

C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой

(C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -OH, (C₆-C₁₀) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆) алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃

представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой $(C_1-$

C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного

гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S,

необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x

представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, (C₃-C₈)циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈)циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R₅.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, и R₃ представляет собой (C₆-C₁₀)арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C₃-C₈)циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_3-C_8) циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 2, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, и каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S. В другом варианте осуществления

R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, и R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет

собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из (C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3

гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6)алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10})арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6)алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6)алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6)алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, (C_6-C_{10})арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6)алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1-C_6)алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, R_3 представляет собой (C_1-C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 независимо выбран из галогена, $-OH$, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6)алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо,

содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из галогена, -ОН, фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -ОН, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C₃-C₈)циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил

или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ независимо выбран из фенила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где фенильная и гетероарильная группы необязательно замещены одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил

или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇. В другом варианте осуществления R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-C₆)алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN, R₃ представляет собой (C₁-C₆)алкил, замещенный одним - тремя R₄, и каждый R₄ представляет собой (C₃-C₈)циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R₇.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R₂ независимо представляет собой (C₁-C₆)алкил, или два R₂ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C₃-C₇)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R₁ представляет собой (C₁-

C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 . В другом варианте осуществления R_x представляет собой H , n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкокси, галоген, $-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN , и R_3 представляет собой (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_8) циклоалкил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H , n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3

гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1 - C_6)алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_6 - C_{10})арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3 - C_8)циклоалкил, где арил, гетероарил и циклоалкил необязательно замещены одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6)алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3 - C_7)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1 - C_6)алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_6 - C_{10})арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или (C_3 - C_8)циклоалкил.

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6)алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3 - C_7)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1 - C_6)алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_6 - C_{10})арил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6)алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3 - C_7)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1 - C_6)алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6)алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3 - C_7)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1 - C_6)алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой (C_3 - C_8)циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_x представляет собой H, n равняется 3, каждый R_2 независимо представляет собой (C_1 - C_6)алкил, или два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3 - C_7)циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, R_1 представляет собой (C_1 - C_6)алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN, и R_3 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_5 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_3 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_3 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_3 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_3 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_3 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3 - C_8)циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_3 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой (C_3 - C_8)циклоалкил, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_3 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

В некоторых вариантах осуществления указанных выше формул R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 , и каждый R_4 представляет собой 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенный одним - тремя R_7 .

Вариант осуществления 1: соединение формулы (I), где:

R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкил, галоген,

$-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN ;

каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) гидроксипалкил, CN или галоген, или

R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, или

два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, (C_3-C_8) циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_4 ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими R_5 , или

R_2 и R_3 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6'$, $-NR_6C(O)R_6'$, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN ,

(C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S,

(C_3-C_8) циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арильные, гетероарильные, циклоалкильные и гетероциклоалкильные группы необязательно замещены одним или несколькими R_7 ;

каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси,

(C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, $(C_1-$

C_6) гидроксильного, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN ,
 (C_3-C_7) циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила,
 содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арила
 и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома,
 выбранные из O , N и S , или

два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с
 атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное
 кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3
 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенные одним
 или несколькими R_{10} , или

два R_5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют
 (C_3-C_7) циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное
 кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S ,
 необязательно замещенные одним или несколькими R_{10} ;

каждый из R_6 и R_6 , независимо представляет собой H , $(C_1-$
 $C_6)$ алкил или (C_6-C_{10}) арил;

каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила,
 (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси,

(C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$,
 $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$,
 (C_1-C_6) гидроксильного, галогена, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN ,
 $O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, адамантила, $-O(CH_2)_{0-3}$ -5- или 6-членного
 гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S ,
 (C_6-C_{10}) арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного
 гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S ,
 (C_3-C_7) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего
 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где алкил необязательно
 замещен одним или несколькими R_{11} , и арил, гетероарил и
 гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими
 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,

(C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси, или

два R_7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены,
 образуют $=O$, или

два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с
 атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное
 кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3
 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенные одним
 или несколькими R_{10} , или

два R_7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют
 (C_5-C_7) циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное

кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими R₁₀;

каждый из R₈ и R₉ независимо представляет собой H или (C₁-C₆) алкил;

каждый R₁₀ независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN, или

два R₁₀ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =O);

каждый R₁₁ независимо выбран из CN, (C₁-C₆) алкокси, (C₆-C₁₀) арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C₁-C₆) алкила, (C₁-C₆) алкокси, (C₁-C₆) галогеналкила, (C₁-C₆) галогеналкокси, (C₁-C₆) гидроксипалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN;

R₁₂ представляет собой (C₁-C₆) алкил, (C₁-C₆) галогеналкил, (C₆-C₁₀) арил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R_x представляет собой H или D; и

n равняется 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Вариант осуществления 2: соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, где R_x представляет собой H.

Вариант осуществления 3: соединение в соответствии с вариантом осуществления 1 или вариантом осуществления 2, где R₁ представляет собой (C₁-C₆) алкокси, галоген, -OH, -(CH₂)₀₋₂NH₂ или CN.

Вариант осуществления 4: соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R₄.

Вариант осуществления 5: соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где R₃ представляет собой (C₁-C₆) алкил, замещенный одним - тремя R₄.

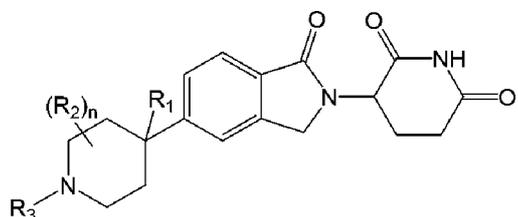
Вариант осуществления 6: соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, где R₄ выбран из (C₆-C₁₀) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R₆.

Вариант осуществления 7: соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, где R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_6 .

Вариант осуществления 8: соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, где R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_6 .

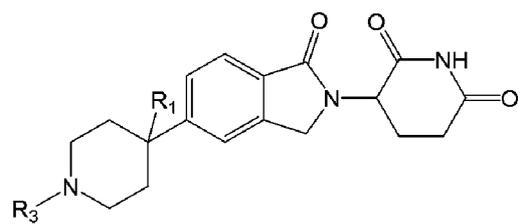
Вариант осуществления 9: соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8, где n равняется 0.

Вариант осуществления 10: соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, характеризующееся формулой (Ia) или формулой (Ib):



(Ia)

ИЛИ



(Ib),

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Вариант осуществления 11: соединение в соответствии с вариантом осуществления 10, где R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 .

Вариант осуществления 12: соединение в соответствии с вариантом осуществления 10, где R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

Вариант осуществления 13: соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-12, где R_4 выбран из (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_6 .

Вариант осуществления 14: соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 10-13, где R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_6 .

Вариант осуществления 15: соединение в соответствии с любым

из вариантов осуществления 10-13, где R₄ представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R₆.

Вариант осуществления 16: соединение в соответствии с вариантом осуществления 1, выбранное из:

3-(5-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензил-4-метоксипиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензил-4-фторпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона;

1-бензил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) пиперидин-4-карбонитрила;

3-(5-(4-амино-1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(3-бензил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(3-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(4-фтор-1-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(4-гидрокси-1-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(4-метокси-1-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(4-амино-1-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона; и

4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил) пиперидин-4-карбонитрила;

или их фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 17: соединение, выбранное из:

3-(1-оксо-5-(1-((6-оксо-1,6-дигидропиперидин-3-ил)метил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-диона;

3- (5- (1-бензил-2, 6-диметилпиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

(1r, 4r) -4- ((4- (2- (2, 6-диоксопиперидин-3-ил) -1-оксоизоиндолин-5-ил) пиперидин-1-ил) метил) циклогексан-1-карбонитрила;

3- (5- (2, 6-диметилпиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- ((5-этоксипиридин-2-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- ((5-метоксипиридин-2-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- ((6-метоксипиридин-3-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- ((6-этоксипиридин-3-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- ((5-метил-1Н-имидазол-4-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- ((4- (фторметил) циклогексил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- (2- (1Н-пиразол-1-ил) этил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- ((4-метилпиримидин-5-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- ((4-метилциклогекс-3-ен-1-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (1-оксо-5- (1- (пиразин-2-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (1-оксо-5- (1- (пиридазин-3-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (1-оксо-5- (1- (пиримидин-4-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- ((2-метилпиримидин-5-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (1-оксо-5- (1- (пиридазин-4-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- ((1R, 4S) -2-бензил-2-азабицикло [2.2.2] октан-5-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- ((1R, 5S) -9-бензил-3-метил-3, 9-диазабицикло [3.3.1] нонан-7-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

- 3- (5- ((1R, 5S) -9-бензил-3-окса-9-азабицикло [3.3.1]нонан-7-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- ((1R, 5S) -9-бензил-3, 9-диазабицикло [3.3.1]нонан-7-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- ((1S, 4S) -2-бензил-2-азабицикло [2.2.1]гептан-5-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- ((1R, 5S) -9-этил-3-метил-3, 9-диазабицикло [3.3.1]нонан-7-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (1-оксо-5- (1- (1- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- (1- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил) этил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- (1- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил) пропил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (1-оксо-5- (1- (1- (пиразин-2-ил) пропил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (1-оксо-5- (1- (1- (пиридазин-4-ил) пропил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- (6, 7-дигидро-5Н-циклопента [b] пиридин-5-ил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- (4-метоксициклогексил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (1-оксо-5- (1- (2- (пиридин-4-ил) пропан-2-ил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона; и
- 3- (1-оксо-5- (1- ((2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) метил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

или их фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на их основе, их стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 18: фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

Вариант осуществления 19: фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 18, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

Вариант осуществления 20: фармацевтическая композиция в соответствии с вариантом осуществления 18 или вариантом

осуществления 19 для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2.

Вариант осуществления 21: способ обеспечения деградации IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 22: способ лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модуляция уровней белка IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 23: способ модуляции уровней белка IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 24: способ снижения пролиферации клетки, при этом способ включает приведение клетки в контакт с соединением в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером и снижение уровней белка IKZF2.

Вариант осуществления 25: способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

Вариант осуществления 26: способ в соответствии с вариантом осуществления 25, где рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

Вариант осуществления 27: способ в соответствии с вариантом осуществления 25, где рак представляет собой рак, иммунный ответ на который является недостаточным, или рак с иммуногенными свойствами.

Вариант осуществления 28: способ снижения уровней белка IKZF2

у субъекта, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или фармацевтически приемлемой соли.

Вариант осуществления 29: способ в соответствии с любым из вариантов осуществления 21-28, где введение осуществляют перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или путем инфузии.

Вариант осуществления 30: соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2.

Вариант осуществления 31: применение соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2.

Вариант осуществления 32: соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней белка IKZF2.

Вариант осуществления 33: применение соединения в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней белка IKZF2.

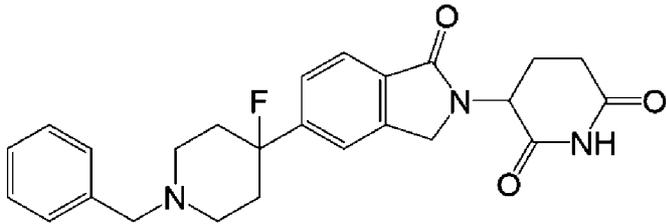
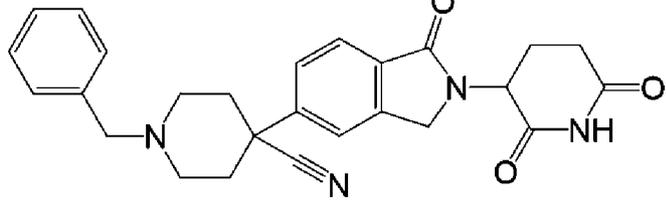
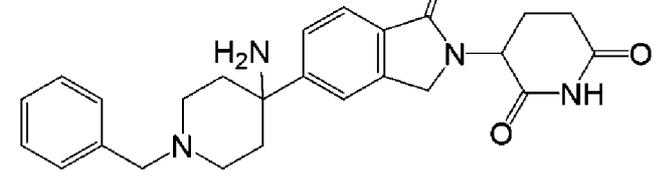
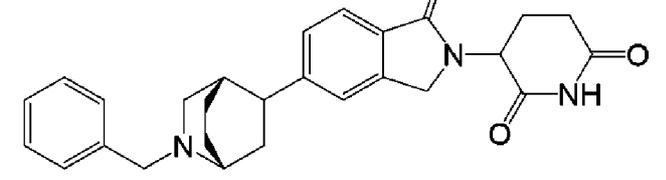
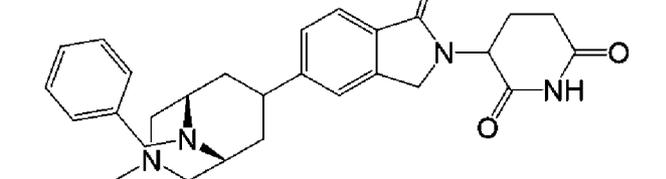
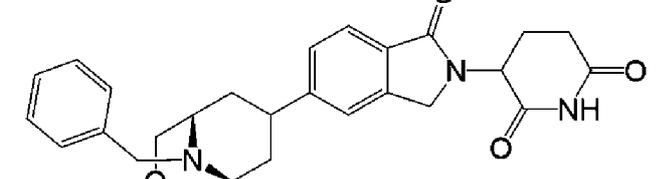
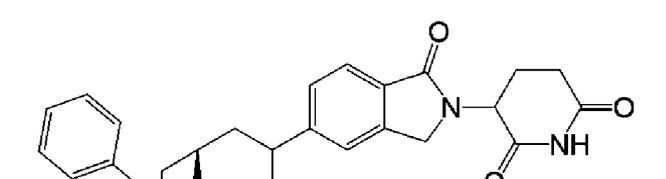
Вариант осуществления 34: соединение в соответствии с вариантом осуществления 30 или вариантом осуществления 32 или применение в соответствии с вариантом осуществления 31 или вариантом осуществления 33, где заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

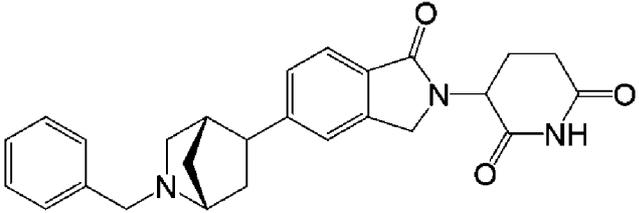
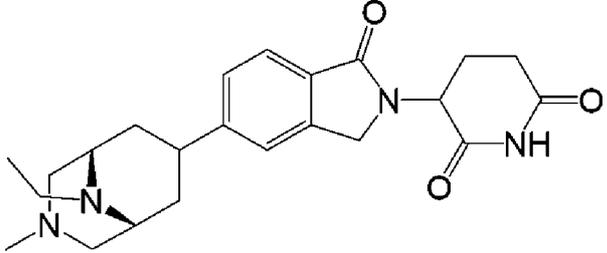
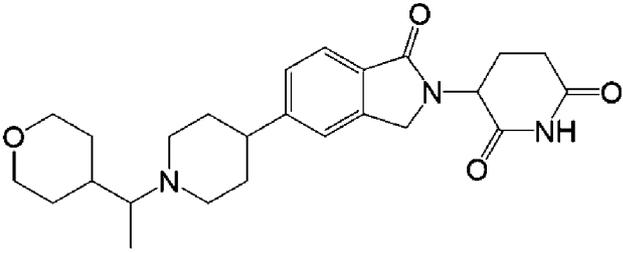
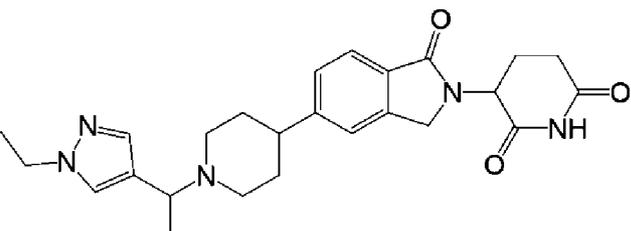
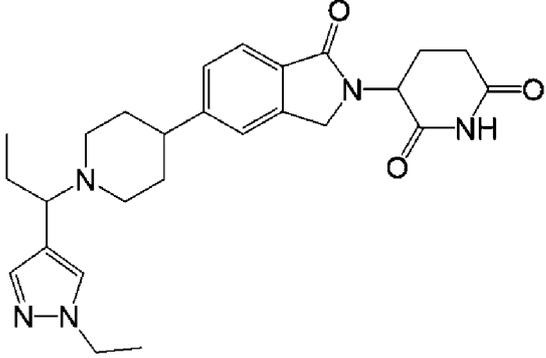
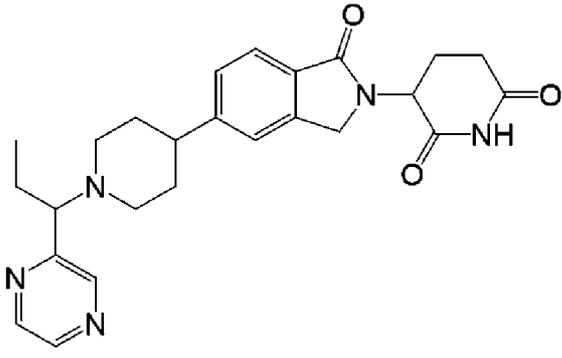
Вариант осуществления 35: соединение, выбранное из:

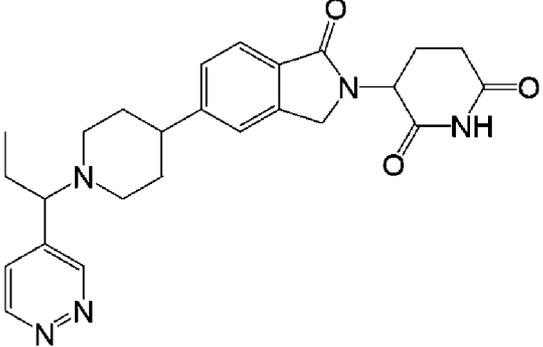
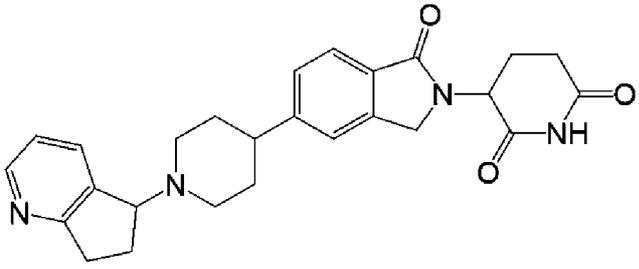
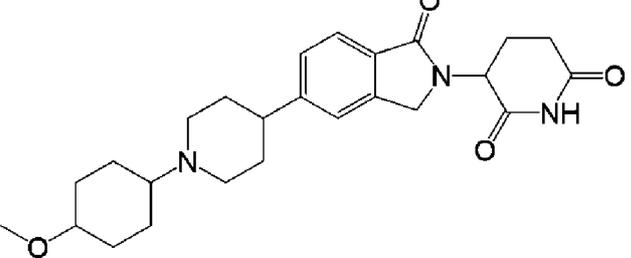
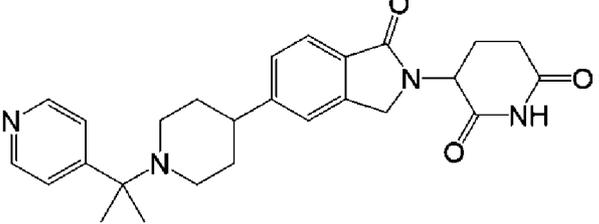
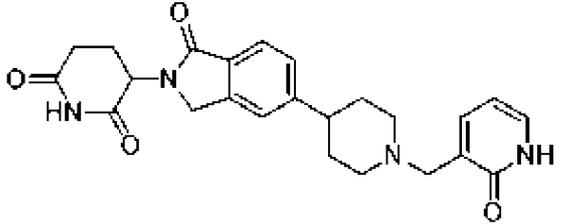
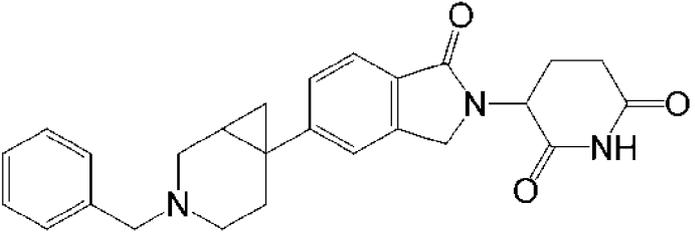
№ соед.	Структура соединения	Название соединения
I-1		3-(1-Оксо-5-(1-((6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил) метил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион;
I-2		3-(5-(1-Бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион;
I-3		(1r,4r)-4-((4-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) пиперидин-1-ил) метил) циклогексан-1-карбонитрил;
I-4		3-(5-(2,6-Диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион;
I-5		3-(5-(1-((5-Этоксипиридин-2-ил) метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион;
I-6		3-(5-(1-((5-Метоксипиридин-2-ил) метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион;

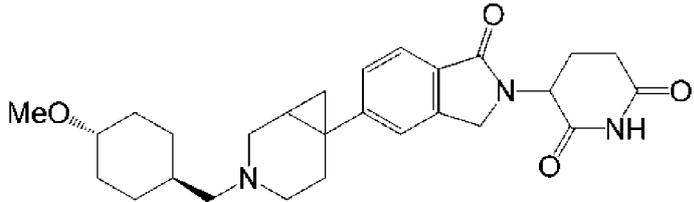
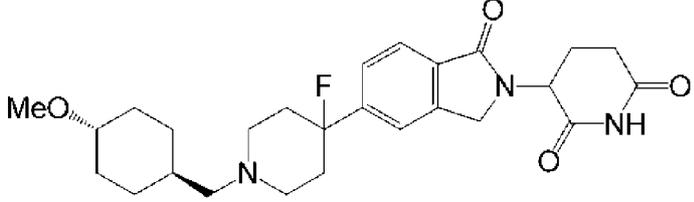
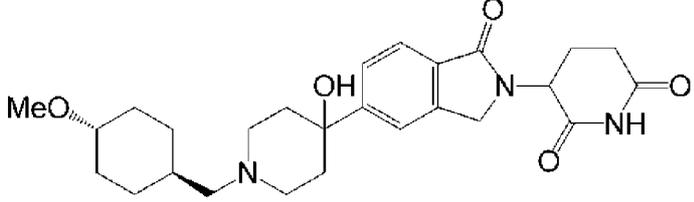
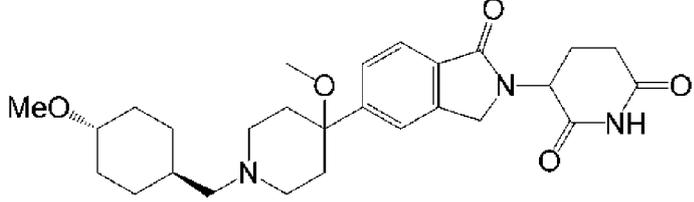
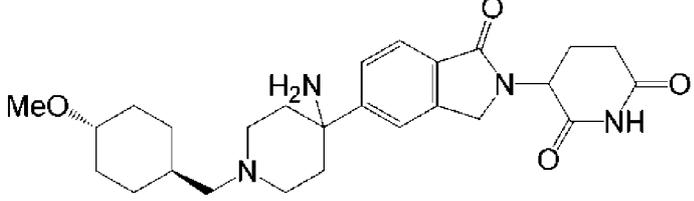
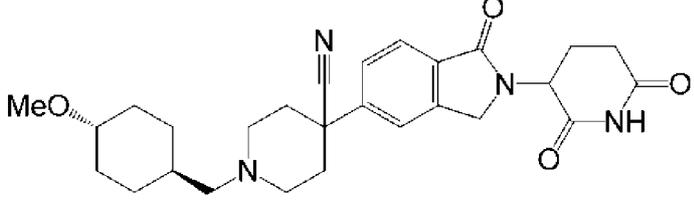
I-7		3-(5-(1-(6-Метоксипиридин-3-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-8		3-(5-(1-(6-Этоксипиридин-3-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-9		3-(5-(1-(5-Метил-1Н-имидазол-4-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-10		3-(5-(1-(4-(Фторметил) циклогексил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-11		3-(5-(1-(2-(1Н-Пиразол-1-ил) этил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-12		3-(5-(1-(4-Метилпиримидин-5-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-13		3-(5-(1-(4-Метилциклогекс-3-ен-1-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;

I-14		3-(1-Оксо-5-(1-(пиразин-2-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-15		3-(1-Оксо-5-(1-(пиридазин-3-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-16		3-(1-Оксо-5-(1-(пиримидин-4-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-17		3-(5-(1-(2-Метилпиримидин-5-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-18		3-(1-Оксо-5-(1-(пиридазин-4-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-19		3-(5-(1-Бензил-4-гидрокси пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;
I-20		3-(5-(1-Бензил-4-метокси пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-дион;

I-21		3-(5-(1-Бензил-4-фторпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион;
I-22		1-Бензил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) пиперидин-4-карбонитрил;
I-23		3-(5-(4-Амино-1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион;
I-24		3-(5-((1R,4S)-2-Бензил-2-азабicyclo[2.2.2]октан-5-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион;
I-25		3-(5-((1R,5S)-9-Бензил-3-метил-3,9-диазабicyclo[3.3.1]нонан-7-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион;
I-26		3-(5-((1R,5S)-9-Бензил-3-окса-9-азабicyclo[3.3.1]нонан-7-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион
I-27		3-(5-((1R,5S)-9-Бензил-3,9-диазабicyclo[3.3.1]нонан-7-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион;

I-28		3-(5-((1 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2-Бензил-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-29		3-(5-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-9-Этил-3-метил-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-30		3-(1-Оксо-5-(1-(1-(1-(4-Этилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион)тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-31		3-(5-(1-(1-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-32		3-(5-(1-(1-(1-Этил-1Н-пиразол-4-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-33		3-(1-Оксо-5-(1-(1-(1-(4-Этилпиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион)пиразин-2-ил)пропил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

I-34		3-(1-Оксо-5-(1-(1-(пиридазин-4-ил)пропил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-35		3-(5-(1-(6,7-Дигидро-5Н-циклопента [b] пиридин-5-ил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-36		3-(5-(1-(4-Метоксициклогексил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-37		3-(1-Оксо-5-(1-(2-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-38		3-(1-Оксо-5-(1-(2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-39		3-(5-(3-Бензил-3-азабицикло [4.1.0] гептан-6-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;

I-40		3-(5-(3-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-41		3-(5-(4-Фтор-1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-42		3-(5-(4-Гидрокси-1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-43		3-(5-(4-Метокси-1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион;
I-44		3-(5-(4-Амино-1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион; и
I-45		4-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-(((1r,4r)-4-метоксициклогексил)метил)пиперидин-4-карбонитрил.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению представляют собой энантимеры. В некоторых вариантах осуществления соединения

представляют собой (S)-энантиомер. В других вариантах осуществления соединения представляют собой (R)-энантиомер. В еще одних вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению могут представлять собой (+) или (-) энантиомеры.

Следует понимать, что в настоящее изобретение включены все изомерные формы, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может находиться в E- или Z-конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, то циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Также предполагается, что охвачены все таутомерные формы.

Соединения по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, стереоизомеры и пролекарства на их основе могут существовать в их таутомерной форме (например, в виде амида или иминоэфира). Все такие таутомерные формы рассматриваются в данном документе как часть настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметрические или хиральные центры и, следовательно, существуют в различных стереоизомерных формах. Предполагается, что все стереоизомерные формы соединений по настоящему изобретению, а также их смеси, включая рацемические смеси, составляют часть настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение охватывает все геометрические и позиционные изомеры. Например, если соединение по настоящему изобретению включает двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем настоящего изобретения включены как цис-, так и транс-формы, а также смеси. Каждое раскрытое в данном документе соединение включает все энантиомеры, которые соответствуют общей структуре соединения. С точки зрения стереохимии соединения могут находиться в рацемической или энантиомерно чистой форме или в любой другой форме. Результаты анализа могут отражать данные, полученные для рацемической формы, энантиомерно чистой формы или любой другой формы с точки зрения стереохимии.

Диастереомерные смеси можно разделять на их отдельные диастереоизомеры на основании их физико-химических различий посредством способов, хорошо известных специалистам в данной области техники, таких как, например, хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделять посредством превращения энантиомерной смеси в диастереомерную

смесь посредством осуществления реакции с подходящим оптически активным соединением (например с хиральным вспомогательным веществом, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделения диастереомеров и превращения (например гидролиза) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Кроме того, некоторые из соединений по настоящему изобретению могут представлять собой атропоизомеры (например замещенные биарилы) и рассматриваются как часть настоящего изобретения. Энантиомеры можно также разделять посредством применения колонки для хиральной HPLC.

Также возможно, что соединения по настоящему изобретению могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы охватываются объемом настоящего изобретения, а также химическими структурами и названиями. Также, например, все кетенольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.

Все стереоизомеры (например геометрические изомеры, оптические изомеры и т. п.) соединений по настоящему изобретению (включая таковые для солей, сольватов, сложных эфиров соединений и пролекарств на их основе, а также солей, сольватов и сложных эфиров пролекарств), такие как те, которые могут существовать вследствие наличия асимметрических атомов углерода на различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода), ротамерные формы, атропоизомеры и диастереомерные формы, также рассматриваются в пределах объема настоящего изобретения, как и позиционные изомеры (такие как, например, 4-пиридил и 3-пиридил). (Например, если соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантом осуществления 17 содержит двойную связь или конденсированное кольцо, то в объем настоящего изобретения включены как цис-, так и транс-формы, а также смеси. Также, например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений включены в настоящее изобретение.) Отдельные стереоизомеры соединений по настоящему изобретению могут, например, практически не содержать других изомеров или находиться в смеси, например, в виде рацематов, или находиться в смеси со всеми другими стереоизомерами или другими выбранными стереоизомерами.

Хиральные центры соединений по настоящему изобретению могут характеризоваться S- или R-конфигурацией, как определено Рекомендациями IUPAC 1974. В определенных вариантах осуществления

каждый асимметрический атом характеризуется по меньшей мере 50% энантиомерным избытком, по меньшей мере 60% энантиомерным избытком, по меньшей мере 70% энантиомерным избытком, по меньшей мере 80% энантиомерным избытком, по меньшей мере 90% энантиомерным избытком, по меньшей мере 95% энантиомерным избытком или по меньшей мере 99% энантиомерным избытком в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители при атомах с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, находиться в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Применение терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и т. п. в равной мере относится к соли, сольвату, сложному эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, позиционных изомеров, рацематов или пролекарств соединений по настоящему изобретению.

Соединения по настоящему изобретению могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Ссылку на соединение формулы в данном документе обычно следует рассматривать как ссылку на его соли, если не указано иное.

Соединения и промежуточные соединения можно выделять и применять в виде соединения *per se*. Любая формула, приведенная в данном документе, также предназначена для представления немеченых форм, а также меченых изотопом форм соединений. Меченые изотопом соединения характеризуются структурами, изображенными посредством формул, приведенных в данном документе, за исключением того, что один или несколько атомов заменены на атом, характеризующийся выбранной атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P соответственно. В настоящее изобретение включены различные меченые изотопом соединения, определенные в данном документе, например соединения, в которых присутствуют такие радиоактивные изотопы, как ^3H , ^{13}C и ^{14}C . Такие меченые изотопом соединения применимы в метаболических исследованиях (с применением ^{14}C), исследованиях кинетики реакций (например с применением ^2H или ^3H), методиках выявления или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственного средства или субстрата в тканях, или в лучевой терапии пациентов. В частности, ^{18}F , ^{11}C или меченое соединение могут быть особенно востребованными для исследований посредством

PET или SPECT.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, в частности дейтерием (т. е. ^2H или D), может обеспечивать определенные терапевтические преимущества, что обусловлено более высокой метаболической стабильностью, например увеличенным периодом полувыведения *in vivo*, снижением требуемой дозы, снижением ингибирования CYP450 (конкурентного или зависящего от времени) или улучшением терапевтического индекса. Например, замещение дейтерием может изменять нежелательные побочные эффекты недеитерированного соединения, такие как конкурентное ингибирование CYP450, зависящая от времени инактивация CYP450 и т. д. Понятно, что дейтерий в этом контексте рассматривается как заместитель в соединениях по настоящему изобретению. Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена посредством коэффициента изотопного обогащения. Используемый в данном документе термин "коэффициент изотопного обогащения" означает отношение содержания изотопа к распространенности в природе указанного изотопа. В случае если заместитель в соединении по настоящему изобретению представляет собой указанный дейтерий, такое соединение характеризуется коэффициентом изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия, составляющим по меньшей мере 3500 (введение 52,5% дейтерия при каждом обозначенном атоме дейтерия), по меньшей мере 4000 (введение 60% дейтерия), по меньшей мере 4500 (введение 67,5% дейтерия), по меньшей мере 5000 (введение 75% дейтерия), по меньшей мере 5500 (введение 82,5% дейтерия), по меньшей мере 6000 (введение 90% дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (введение 95% дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (введение 97% дейтерия), по меньшей мере 6600 (введение 99% дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (введение 99,5% дейтерия).

Меченые изотопом соединения по настоящему изобретению, как правило, можно получать посредством обычных методик, известных специалистам в данной области техники, или посредством проведения процедур, описанных на схемах или в примерах и способах получения, описанных ниже, с применением подходящего меченого изотопом реагента вместо немеченого изотопом реагента.

Фармацевтически приемлемые сольваты по настоящему изобретению включают сольваты, где растворитель для кристаллизации может быть замещен изотопом, например D_2O , d_6 -ацетон, d_6 -DMSO.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые

являются модуляторами уровней белка IKZF2. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению понижают уровни белка IKZF2. В еще одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению снижают уровни белка IKZF2. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются средствами, вызывающими деградацию IKZF2.

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются модуляторами уровней белков IKZF2 и IKZF4. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению понижают уровни белков IKZF2 и IKZF4. В одном варианте осуществления соединения по настоящему изобретению снижают уровни белков IKZF2 и IKZF4. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению являются средствами, вызывающими деградацию IKZF2.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными по сравнению с другими белками. Используемые в данном документе термины "селективный модулятор", "селективное средство, вызывающее деградацию", или "селективное соединение" означают, например, соединение по настоящему изобретению, которое эффективно модулирует, понижает или снижает уровни конкретного белка или вызывает деградацию конкретного белка в большей степени, чем любого другого белка. "Селективный модулятор", "селективное средство, вызывающее деградацию", или "селективное соединение" можно идентифицировать, например, посредством сравнения способности соединения модулировать, понижать или снижать уровни конкретного белка или вызывать деградацию конкретного белка с его способностью модулировать, понижать или снижать уровни других белков или вызывать деградацию других белков. В некоторых вариантах осуществления селективность можно определить посредством измерения AC_{50} , EC_{50} или IC_{50} соединений.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются селективными модуляторами IKZF2. Используемые в данном документе термины "селективный модулятор IKZF2", "селективное средство, вызывающее деградацию IKZF2", или "соединение, селективное в отношении IKZF2," относятся к соединению по настоящему изобретению, например, которое эффективно модулирует, понижает или снижает уровни белка IKZF2 или вызывает деградацию белка IKZF2 в большей степени, чем любого другого белка, особенно любого белка (транскрипционного фактора) из семейства

белков Ikaros (например IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5).

"Селективный модулятор IKZF2", "селективное средство, вызывающее деградацию IKZF2" или "соединение, селективное в отношении IKZF2", можно идентифицировать, например, посредством сравнения способности соединения модулировать уровни белка IKZF2 с его способностью модулировать уровни других представителей семейства белков Ikaros или других белков. Например, вещество может быть проанализировано в отношении его способности модулировать уровни белка IKZF2, а также IKZF1, IKZF3, IKZF4, IKZF5 и других белков. В некоторых вариантах осуществления селективность можно определить посредством измерения EC_{50} соединений. В некоторых вариантах осуществления селективность можно определить посредством измерения AC_{50} соединений. В некоторых вариантах осуществления селективное средство, вызывающее деградацию IKZF2, идентифицируется посредством сравнения способности соединения вызывать деградацию IKZF2 с его способностью вызывать деградацию других представителей семейства белков Ikaros или других белков.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению являются средствами, вызывающими деградацию IKZF2, которые проявляют в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с другими белками (например IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5). В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в более чем 1000 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с другими белками.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с другими представителями семейства белков Ikaros (например IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5). В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в нем более чем 1000 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с другими представителями семейства белков Ikaros (например IKZF1, IKZF3, IKZF4 и IKZF5).

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с IKZF1.

В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в более чем 1000 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с IKZF1.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с IKZF3. В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в более чем 1000 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с IKZF3.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с IKZF4. В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в более чем 1000 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с IKZF4.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с IKZF5. В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в более чем 1000 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 по сравнению с IKZF5.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 и IKZF4 по сравнению с другими представителями семейства белков Ikaros (например IKZF1, IKZF3 и IKZF5). В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в нем более чем 1000 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 и IKZF4 по сравнению с другими представителями семейства белков Ikaros (например IKZF1, IKZF3 и IKZF5).

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 и IKZF4 по сравнению с IKZF1. В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в более чем 1000 раз более высокую

селективность в отношении деградации IKZF2 и IKZF4 по сравнению с IKZF1.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 и IKZF4 по сравнению с IKZF3. В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в более чем 1000 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 и IKZF4 по сравнению с IKZF3.

В определенных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в по меньшей мере 2 раза, 3 раза, 5 раз, 10 раз, 25 раз, 50 раз или 100 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 и IKZF4 по сравнению с IKZF5. В различных вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению проявляют в более чем 1000 раз более высокую селективность в отношении деградации IKZF2 и IKZF4 по сравнению с IKZF5.

В некоторых вариантах осуществления деградация IKZF2 измеряется посредством AC_{50} .

Эффективность можно определять по значению AC_{50} . Соединение с более низким значением AC_{50} , определенным в практически аналогичных условиях деградации, является более эффективным средством, вызывающим деградацию, по сравнению с соединением с более высоким значением AC_{50} . В некоторых вариантах осуществления практически аналогичные условия включают определение вызванного деградацией снижения уровней белка в клетках, экспрессирующих определенный белок или фрагмент любого из них.

Настоящее изобретение направлено на соединения, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры и фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько соединений, описанных в данном документе, или их фармацевтически приемлемые соли, гидраты, сольваты, пролекарства на их основе, их стереоизомеры или таутомеры.

Е. Способы синтеза соединений формулы (I) или соединения в соответствии с вариантом осуществления 17

Соединения по настоящему изобретению можно получать посредством различных способов, включая стандартную химию. Подходящие пути синтеза указаны на схемах, приведенных ниже.

Соединения по настоящему изобретению можно получать посредством способов, известных в области органического синтеза, как частично изложено в следующих схемах синтеза. В описанных ниже схемах подразумевается, что при необходимости применяются защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами или химией. С защитными группами обращаются в соответствии со стандартными методиками органического синтеза (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, Нью-Йорк, 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с применением способов, очевидных для специалистов в данной области техники. Способы отбора, а также условия реакций и порядок их осуществления должны соответствовать получению соединений формулы (I) или соединения в соответствии с вариантом осуществления 17.

Специалисты в данной области техники смогут определить наличие стереоцентра в соединениях по настоящему изобретению. Соответственно, в настоящее изобретение включены оба возможных стереоизомера (если это не указано в синтезе) и также включены не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или диастереомеры. Если соединение необходимо в виде отдельного энантиомера или диастереоизомера, его можно получать посредством стереоспецифического синтеза или отделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Отделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного материала можно выполнять посредством любого подходящего способа, известного из уровня техники. См., например, "Stereochemistry of Organic Compounds", E.L. Eliel, S.H. Wilen, and L.N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

Описанные в данном документе соединения можно получать из коммерчески доступных исходных материалов или синтезировать с применением известных органических, неорганических и/или ферментативных способов.

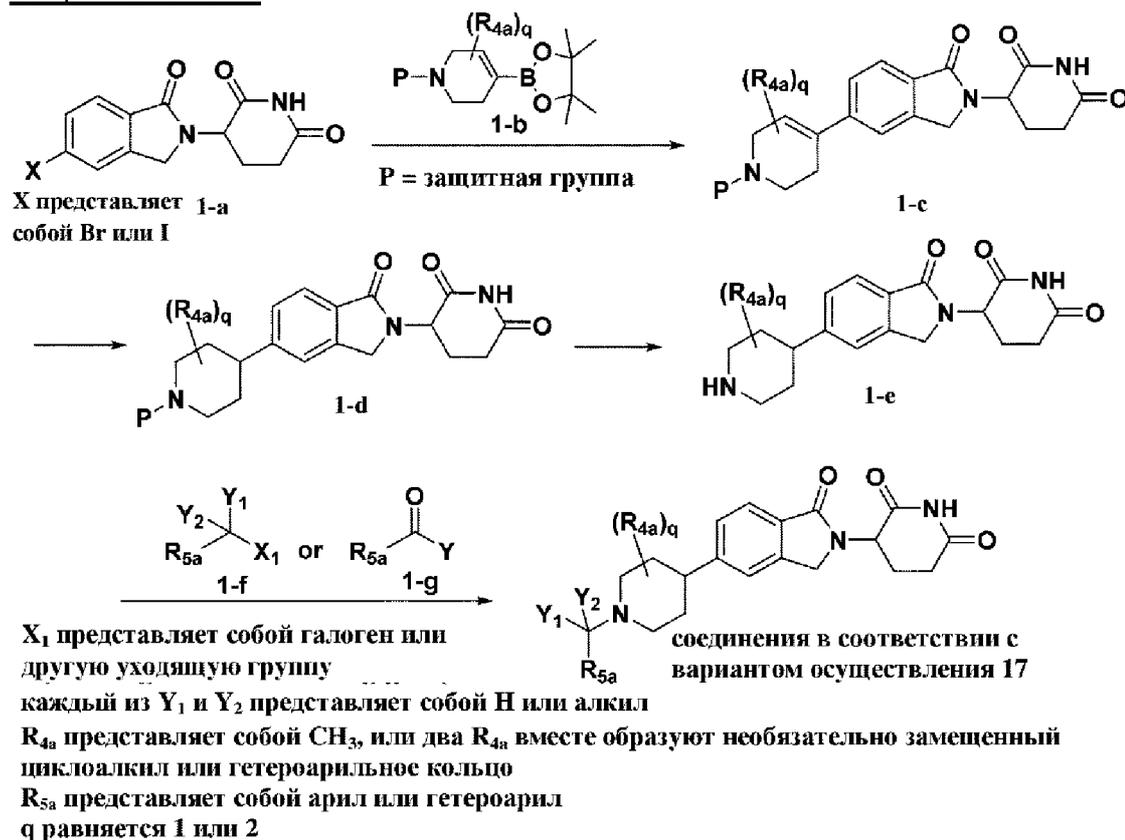
Получение соединений

Соединения по настоящему изобретению можно получать посредством множества способов, широко известных специалистам в области органического синтеза. В качестве примера, соединения по настоящему изобретению можно синтезировать с применением способов, описанных ниже, вместе со способами синтеза, известными в области химии органического синтеза, или вариациями на их основе, как понятно специалисту в данной области техники. Предпочтительные

способы включают без ограничения способы, описанные ниже.

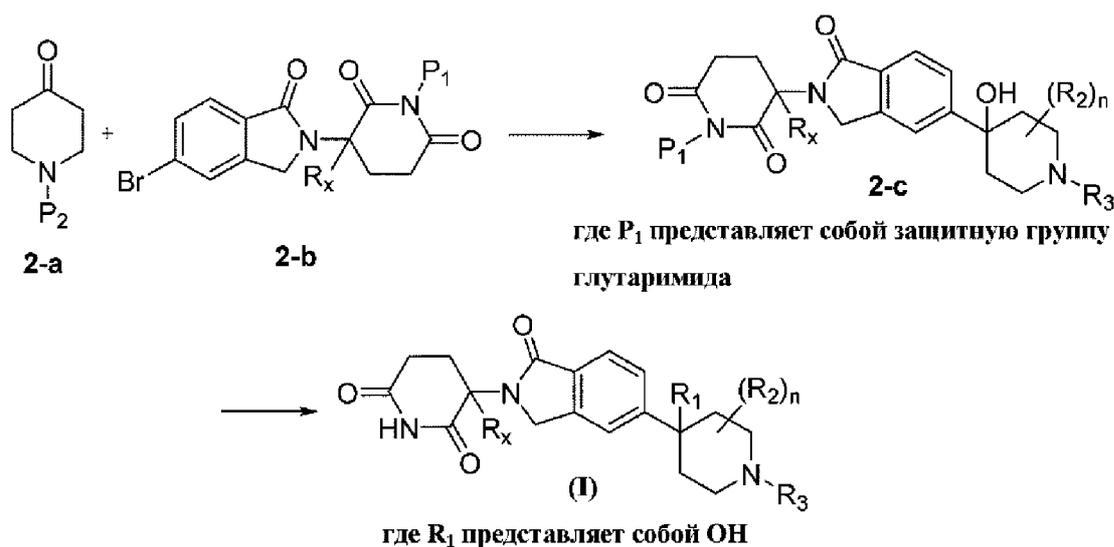
Соединения по настоящему изобретению можно синтезировать посредством осуществления стадий, указанных на общих схемах I-IV, которые предусматривают разные последовательности синтеза промежуточных соединений от 1-a до 1-g, 2-a, 2-b, 2-c, 3-a, 4-a и 4-b. Исходные материалы являются либо коммерчески доступными, либо получены посредством известных процедур в упомянутых литературных источниках или проиллюстрированных в данном документе.

Общая схема I



Общий способ получения соединений в соответствии с вариантом осуществления 17 (например (I-1) - (I-18) и ((I-24) - (I-38))) посредством применения промежуточных соединений 1-a, 1-b, 1-c, 1-d, 1-e, 1-f и 1-g указан на общей схеме I. Реакция сочетания 1-a со сложным эфиром бороновой кислоты 1-b с применением катализатора (например $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$) и основания (например карбоната цезия (Cs_2CO_3)) в растворителе (например *N,N*-диметилформамиде (DMF)) при повышенной температуре приводит к образованию 1-c. Гидрирование 1-c в присутствии подходящего катализатора (например Pd/C или PtO_2) в растворителе (например DMF) и в атмосфере газообразного водорода приводит к образованию 1-d. Удаление защитной группы амина (например *трет*-бутилоксикарбонила (Boc)) с промежуточного

соединения **1-d** может быть осуществлено с применением сильной кислоты, такой как трифторуксусная кислота (TFA) или хлористоводородная кислота (HCl), в растворителе (например тетрагидрофуране (THF), 1,2-дихлорэтане, диоксане или дихлорметане (DCM)), необязательно при повышенной температуре, с получением **I-e**. Восстановительное аминирование **1-e** альдегидом или кетоном **1-g** приводит к образованию требуемого продукта. В качестве альтернативы, соединения в соответствии с вариантом осуществления 17, где X_1 представляет собой CH, и R_2 представляет собой замещенный алкил, можно получать посредством алкилирования **I-e** алкилгалогенидом **1-f** в присутствии основания (например триэтиламина (TEA), карбоната цезия (Cs_2CO_3) и т. п.) в растворителе (например DCM, DMF и т. п.) и необязательно при повышенной температуре.



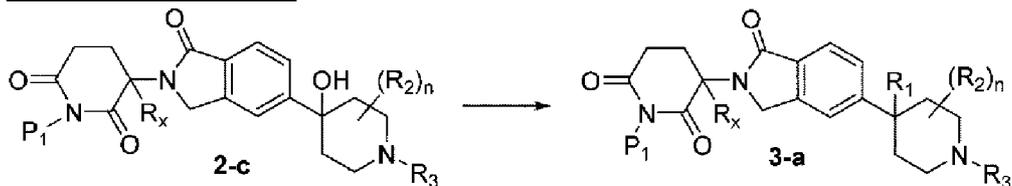
Общая схема II

где R_x , R_2 , R_3 и n являются такими, как определено в данном документе выше.

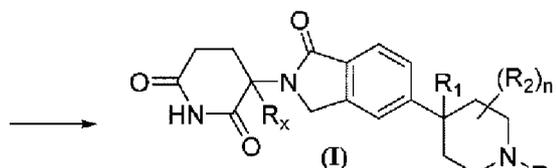
Общий способ получения соединений формулы (I), где R_1 представляет собой OH, посредством применения промежуточных соединений **2-a**, **2-b** и **2-c**, указан на общей схеме II. Алкилирование кетона **2-a** с **2-b** в присутствии сильного основания (например *n*-бутиллития (*n*-BuLi), трет-бутиллития (*t*-BuLi), втор-бутиллития (*s*-BuLi)) в растворителе (например тетрагидрофуране (THF), диэтиловом эфире (Et_2O)), необязательно при низких температурах, приводит к образованию **2-c**. Удаление защитной группы глутаримида (например пара-метоксибензила (PMB) или [2-

(триметилсилил)этокси]метилацетата (SEM)) может быть осуществлено в присутствии сильной кислоты (например HCl или TFA), необязательно в растворителе (например THF, 1,2-дихлорэтане, диоксане или дихлорметане (DCM)), и необязательно с последующей обработкой основанием (например TEA), в растворителе и в присутствии N1,N2-димилэтан-1,2-диамина (при R₁, представляющей собой SEM) приводит к образованию требуемого соединения формулы (I), где R₁ представляет собой OH.

Общая схема III



где R₁ представляет собой защитную группу глутаримида



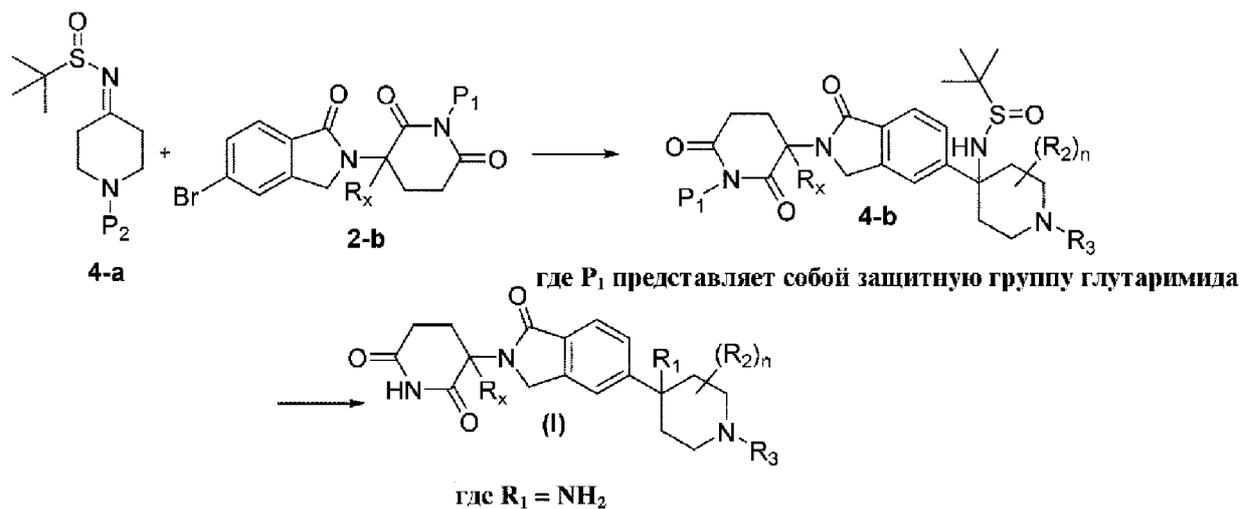
где R₁ представляет собой F, CN, OMe

где R_x, R₂, R₃ и n являются такими, как определено в данном документе выше.

Общий способ получения соединений формулы (I), где R₁ представляет собой F, CN или OMe, посредством применения промежуточных соединений 2-с и 3-а, указан на общей схеме III. Обработка 2-с фторирующим средством (например трифторидом диэтиламиносеры (DAST)) в растворителе (например DCM), необязательно при низких температурах, с последующим удалением защитной группы глутаримида как описано выше на общей схеме II приводит к образованию требуемого соединения формулы (I), где R₁ представляет собой F. В качестве альтернативы, обработка 2-с триметилсилилцианидом (TMSCN) и кислотой Льюиса (например йодидом цинка(II) (ZnI₂), трифлатом скандия(III) (Sc(OTf)₃), хлоридом олова(IV) (SnCl₄), хлоридом индия(III) (InCl₃) или монтмориллонитом титана) в растворителе (например DCM), необязательно при низких температурах, с последующим удалением защитной группы глутаримида как описано выше для общей схемы II приводит к получению требуемого соединения формулы (I), где R₁ представляет собой CN. Кроме того, соединения формулы (I), где R₁ представляет собой OMe, могут быть получены посредством обработки 2-с метилирующим средством (например диазометаном (CH₂N₂), тетрафторборатом триметиллоксония

($[\text{Me}_3\text{O}]^+[\text{BF}_4]^-$, метилтрифлатом (MeOTf)) в растворителе (например DCM, MeCN, THF) необязательно в присутствии основания (N, N-диизопропилэтиламина ($i\text{-Pr}_2\text{NEt}$), гидроксида натрия (NaH)) и необязательно при низких температурах с последующим удалением защитной группы глутаримида.

Общая схема IV



где R_x , R_2 , R_3 и n являются такими, как определено в данном документе выше.

Общий способ получения соединений формулы (I), где R_1 представляет собой NH_2 , посредством применения промежуточных соединений 4-a, 2-b и 4-b, указан на общей схеме IV. Алкилирование кетона 4-a с 2-b в присутствии сильного основания (например $n\text{-BuLi}$, трет-бутиллития ($t\text{-BuLi}$), втор-бутиллития ($s\text{-BuLi}$)) в растворителе (например тетрагидрофуране (THF), диэтиловом эфире (Et_2O)), необязательно при низких температурах, приводит к образованию 4-b. Удаление защитной группы глутаримида (например пара-метоксибензила (PMB) или [2-(триметилсилил)этокси]метилацетата (SEM)) может быть осуществлено в присутствии сильной кислоты (например HCl или TFA), необязательно в растворителе (например THF, 1,2-дихлорэтаноле, диоксане или дихлорметане (DCM)), и необязательно с последующей обработкой основанием (например TEA), в растворителе и в присутствии N1,N2-димилэтан-1,2-диамина (при P_1 , представляющей собой SEM) приводит к образованию требуемого соединения формулы (I), где R_1 представляет собой NH_2 .

Смесь энантиомеров, диастереоизомеров и цис/транс-изомеров, полученных посредством описанного выше способа, может быть разделена на отдельные компоненты посредством методики с применением хиральной соли, хроматографии с применением нормальной

фазы, обращенной фазы или хиральной колонки, в зависимости от характера разделения.

Любые полученные в результате рацематы соединений по настоящему изобретению или промежуточных соединений можно разделять на оптические антиподы посредством известных способов, например, путем разделения их диастереоизомерных солей, полученных на основе оптически активных кислоты или основания, и выделения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, таким образом, можно использовать основной фрагмент для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например посредством фракционной кристаллизации соли, образованной с помощью оптически активной кислоты, например винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, диацетилвинной кислоты, ди-О, О'-п-толуоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты или камфор-10-сульфокислоты. Рацемические соединения по настоящему изобретению или рацемические промежуточные соединения также можно разделять посредством хиральной хроматографии, например жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC) с применением хирального адсорбента.

Любые полученные в результате смеси стереоизомеров могут быть разделены на основании физико-химических отличий составляющих на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например, посредством хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Следует понимать, что в приведенных выше описании и формуле различные группы R_x , R_2 , R_3 и n , и другие переменные являются такими, как определено выше, если не указано иное. Кроме того, для целей синтеза соединения на общих схемах I-IV представлены с выбранными радикалами только для иллюстрации общей методологии синтеза соединений формулы (I), как определено в данном документе.

Г. Способы применения соединений формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения у пациента, ассоциированных с модуляцией уровня белка IKZF2, или на которые она влияет. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных с модуляцией уровня белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически

приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение или понижение уровней белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, которые ассоциированы с модуляцией уровней белка IKZF2, или на которые она влияет.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата

для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение или понижение уровней белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, которые ассоциированы с модуляцией, снижением или понижением уровней белка IKZF2, или на которые они влияют.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ модуляции, снижения или понижения уровней белка IKZF2. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF2. В других вариантах осуществления уровни белка IKZF2 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения у пациента, ассоциированных со снижением или понижением уровней белка IKZF2, при этом способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или

таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Настоящее изобретение также относится к применению средства, вызывающего деградацию IKZF2, для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении или устранении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, или композицию, содержащую соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, или композицию, содержащую соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения или опосредованных им, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, или композицию, содержащую соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению

формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией, снижением или понижением уровней белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни IKZF2 модулируются посредством деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 модулируются посредством деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с модуляцией, снижением или понижением уровней белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни IKZF2 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, ассоциированного с модуляцией, снижением или понижением уровней белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 модулируются,

снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу подавления активности IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для подавления активности IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в подавлении активности IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для подавления активности IKZF2

посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу подавления активности IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для подавления активности IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в подавлении активности IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для подавления активности IKZF2 и IKZF4

посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией, снижением или понижением уровней белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ модуляции, снижения или понижения уровней белков IKZF2 и IKZF4. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 модулируются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией, снижением или понижением уровней белка IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35

или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на способ модуляции, снижения или понижения уровней белка IKZF4. Способ предусматривает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF4. В других вариантах осуществления уровни белка IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией, снижением или понижением уровней белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению

формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении, предупреждении, подавлении или устранении заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией, снижением или понижением уровней белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение направлено на соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, или композицию, содержащую соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с модуляцией, снижением или понижением уровней белка IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белка IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, ассоциированных с понижением уровней белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в лечении заболеваний или нарушений, ассоциированных со снижением уровней белков IKZF2 и IKZF4, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата,

сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Настоящее изобретение также относится к применению модулятора уровней белков IKZF2 и IKZF4 для получения лекарственного препарата, применяемого в лечении, предупреждении, подавлении или устранении связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, или композицию, содержащую соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу изготовления лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения, где лекарственный препарат содержит соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, или композицию, содержащую соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания, ассоциированного с модуляцией, снижением или понижением уровней белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и

IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания, ассоциированного с модуляцией, снижением или понижением уровней белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении заболевания, ассоциированного с модуляцией, снижением или понижением уровней белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 модулируются, снижаются или понижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой

соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения посредством снижения или понижения уровней белка IKZF2, где снижение или понижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения посредством снижения или понижения уровней белка IKZF2, где снижение или понижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения посредством снижения или понижения уровней белка IKZF2, где снижение или понижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами

осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения посредством снижения или понижения уровней белков IKZF2 и IKZF4, где снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения посредством снижения или понижения уровней белков IKZF2 и IKZF4, где снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения посредством снижения или понижения уровней белков IKZF2 и IKZF4, где снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение связанных с IKZF2 и IKZF4 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или

композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, связанного с IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами

осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака, связанного с IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, связанного с IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака, связанного с IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами

осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака, связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака, связанного с IKZF2 и связанного с IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, на который влияет модуляция, снижение или понижение уровней белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата,

сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака, на который влияет модуляция, снижение или понижение уровней белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, на который влияет модуляция, снижение или понижение уровней белка IKZF2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака, на который влияет модуляция, снижение или понижение уровней белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения рака, на который влияет модуляция, снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту,

нуждающемся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в лечении рака, на который влияет модуляция, снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения рака, на который влияет модуляция, снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении рака, на который влияет модуляция, снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу обеспечения деградации IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для обеспечения деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами

осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для обеспечения деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу модуляции уровней белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для модуляции уровней белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью модуляции уровней белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована

лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для модуляции уровней белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с

IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней белка IKZF2 посредством деградации IKZF2. В некоторых вариантах осуществления деградация белка IKZF2 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу снижения пролиферации клетки, при этом способ включает приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или соединением в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером, или композицией, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, что обеспечивает снижение уровней белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 снижаются посредством деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 снижаются посредством деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его

стереоизомер или таутомер, для снижения пролиферации клетки посредством снижения уровней белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 снижаются посредством деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 снижаются посредством деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью снижения пролиферации клетки, опосредованного уровнями белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 снижаются посредством деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 снижаются посредством деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для снижения пролиферации клетки посредством снижения уровней белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 снижаются посредством деградации белка IKZF2. В некоторых вариантах осуществления уровни белка IKZF2 снижаются посредством деградации белка IKZF2, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модуляция, снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы

(I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модуляция уровней белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет модуляция, снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата

для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения, предупреждения, подавления или устранения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение или понижение уровней белков IKZF2 и IKZF4.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу обеспечения деградации IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для обеспечения деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами

осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для обеспечения деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу модуляции уровней содержания белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для модуляции уровней белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой

соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью модуляции уровней белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для модуляции уровней белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах

осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения у пациента, нуждающегося в этом, путем модуляции уровней белков IKZF2 и IKZF4 посредством деградации IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления деградация белков IKZF2 и IKZF4 опосредована лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу снижения пролиферации клетки, при этом способ включает приведение клетки в контакт с соединением формулы (I) или соединением в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером, или композицией, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, и снижение уровней

белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 снижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 снижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для снижения пролиферации клетки посредством снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 снижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 снижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью снижения пролиферации клетки посредством снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 снижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 снижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами

осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для снижения пролиферации клетки посредством снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4. В некоторых вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 снижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4. В других вариантах осуществления уровни белков IKZF2 и IKZF4 снижаются посредством деградации белков IKZF2 и IKZF4, опосредованной лигазой E3.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения. Способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтического эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его

стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения. Способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтического эффективного количества соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения связанных с IKZF2 и связанных с IKZF4 заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровней белка IKZF2. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью снижения уровней

белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции в изготовлении лекарственного препарата для снижения уровней белка IKZF2.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу снижения уровней белка IKZF2, где снижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу

снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4, где снижение уровней белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью снижения уровней белка IKZF2, где снижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения с целью снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4, где снижение уровней белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции в изготовлении лекарственного препарата для снижения уровней белка IKZF2, где

снижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4, где снижение уровней белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения посредством снижения уровней белка IKZF2, где снижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

Другой аспект настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или нарушения посредством снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4, где снижение уровней белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения. Способ включает введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению

формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения посредством снижения уровней белка IKZF2, где снижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединению формулы (I) или соединению в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрату, сольвату, пролекарству на его основе, его стереоизомеру или таутомеру, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер, для применения в лечении заболевания или нарушения посредством снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4, где снижение уровней белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения посредством снижения уровней белка IKZF2, где снижение уровней белка IKZF2 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения.

Другой аспект настоящего изобретения относится к применению соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера, или композиции, содержащей соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его

стереоизомер или таутомер, в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения посредством снижения уровней белков IKZF2 и IKZF4, где снижение уровней белков IKZF2 и IKZF4 обеспечивает лечение или снижение тяжести заболевания или нарушения.

Соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения заболевания или нарушения, выбранных из липосаркомы, нейробластомы, глиобластомы, рака мочевого пузыря, рака надпочечников, множественной миеломы, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого, ассоциированного с вирусом папилломы человека рака шейки матки, ротоглотки, полового члена, анального канала, щитовидной железы, или влагалища, или ассоциированной с вирусом Эпштейна-Барр носоглоточной карциномы, рака желудка, рака прямой кишки, рака щитовидной железы, лимфомы Ходжкина или диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы. Рак выбран из рака предстательной железы, карциномы молочной железы, лимфом, лейкоза, миеломы, карциномы мочевого пузыря, рака толстой кишки, меланомы кожи, гепатоцеллюлярной карциномы, рака эндометрия, рака яичника, рака шейки матки, рака легкого, рака почки, мультиформной глиобластомы, глиомы, рака щитовидной железы, опухоли паращитовидной железы, рака носоглотки, рака языка, рака поджелудочной железы, рака пищевода, холангиокарциномы, рака желудка, сарком мягких тканей, рабдомиосаркомы (RMS), синовиальной саркомы, остеосаркомы, видов рабдоидного рака, рака, иммунный ответ на который является недостаточным, рака с иммуногенными свойствами и саркомы Юинга. В одном варианте осуществления связанные с IKZF2 заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST). В другом варианте осуществления связанные с IKZF2 заболевание или нарушение представляют собой заболевание или нарушение, выбранное из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды

негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC) и колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC).

Раскрытые соединения по настоящему изобретению можно вводить в эффективных количествах для лечения или предупреждения нарушения и/или предупреждения его развития у субъектов.

Г. Введение, фармацевтические композиции и дозировка соединений по настоящему изобретению

Введение раскрытых соединений можно осуществлять любым способом введения терапевтических средств. Данные способы включают системное или местное введение, такое как пероральное, назальное, парентеральное, чрескожное, подкожное, вагинальное, буккальное, ректальное или местное введение.

В зависимости от предполагаемого способа введения раскрытые композиции могут находиться в твердой, полутвердой или жидкой лекарственной форме, такой как, например, препараты для инъекций, таблетки, суппозитории, пилюли, капсулы с замедленным высвобождением, эликсиры, настойки, эмульсии, сиропы, порошки, жидкости, суспензии или тому подобное, иногда в стандартных дозах и в соответствии с общепринятой фармацевтической практикой. Аналогичным образом, их также можно вводить в форме для внутривенного (как болюсного, так и инфузионного), внутрибрюшинного, подкожного или внутримышечного введения и во всех используемых формах, хорошо известных специалистам в области фармацевтики.

Иллюстративными фармацевтическими композициями являются таблетки и желатиновые капсулы, содержащие соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель, такой как а) разбавитель, например очищенная вода, масла на основе триглицеридов, такие как гидрогенизированное или частично гидрогенизированное растительное масло, или их смеси, кукурузное масло, оливковое масло, подсолнечное масло, сафлоровое масло, рыбий жир, такой как ЕРА или DHA, или их сложные эфиры или триглицериды, или их смеси, омега-3 жирные кислоты или их производные, лактоза, декстроза, сахароза, маннит, сорбит, целлюлоза, сахарин натрия, глюкоза и/или глицин; б) смазывающее вещество, например диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, ее магниевая или кальциевая соль, олеат натрия, стеарат натрия, стеарат магния, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и/или полиэтиленгликоль; для таблеток также; с) связующее вещество, например алюмосиликат магния, крахмальная паста, желатин,

трагакант, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбонат магния, натуральные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, натуральные и синтетические смолы, такие как аравийская камедь, трагакант или альгинат натрия, воски и/или поливинилпирролидон, если требуется; d) разрыхлитель, например крахмалы, агар, метилцеллюлоза, бентонит, ксантановая камедь, альгиновая кислота или ее натриевая соль, или шипучие смеси; e) абсорбент, краситель, ароматизатор и подсластитель; f) эмульгатор или диспергирующее средство, такое как Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, Caproyl 909, Labrafac, Labrafil, Peseol, Transcutol, Capmul MCM, Capmul PG-12, Captex 355, Gelucire, витамин E TGPS или другой приемлемый эмульгатор; и/или g) средство, которое усиливает абсорбцию соединения, такое как циклодекстрин, гидроксипропилциклодекстрин, PEG400, PEG200.

Жидкие композиции, особенно композиции для инъекций, можно, например, получить посредством растворения, диспергирования и т. п. Например, раскрытое соединение растворяется или смешивается с фармацевтически приемлемым растворителем, таким как, например, вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы, глицерин, этанол и т. п. с получением таким образом изотонического раствора или суспензии для инъекций. Для солюбилизации раскрытых соединений можно использовать белки, такие как альбумин, частицы хиломикрон или сывороточные белки.

Раскрытые соединения также можно составлять в виде суппозитория, который может быть приготовлен из жирных эмульсий или суспензий; с использованием полиалкиленгликолей, таких как пропиленгликоль, в качестве носителя.

Раскрытые соединения также можно вводить в форме систем липосомной доставки, таких как небольшие моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и мультиламеллярные везикулы. Липосомы можно получать из различных фосфолипидов, содержащих холестерин, стеариламин или фосфатидилхолины.

В некоторых вариантах осуществления пленка липидных компонентов гидратируется водным раствором лекарственного средства до образования липидного слоя, инкапсулирующего лекарственное средство, как описано в патенте США № 5262564, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Раскрытые соединения также могут быть доставлены с использованием моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, с которыми связаны раскрытые соединения. Раскрытые

соединения также могут быть связаны с растворимыми полимерами в качестве нацеленных лекарственных носителей. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирановый сополимер, полигидроксипропилметакриламид-фенол, полигидроксиэтиласпанамида-фенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенный пальмитоильными остатками. Кроме того, раскрытые соединения могут быть соединены с биоразлагаемыми полимерами, которые используются для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэпсилон-капролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианоакрилатами и сшитыми или амфипатическими блок-сополимерами гидрогелей. В одном варианте осуществления раскрытые соединения ковалентно не связаны с полимером, например полимером, представляющим собой поликарбоновую кислоту, или полиакрилатом.

Инъекционное парентеральное введение обычно используется для подкожных, внутримышечных или внутривенных инъекций и инфузий. Препараты для инъекций можно получать в обычных формах, либо в виде жидких растворов или суспензий, либо в твердых формах, подходящих для растворения в жидкости перед инъекцией.

Другой аспект настоящего изобретения направлен на фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединение в соответствии с любым из вариантов осуществления 16, 17 или 35 и фармацевтически приемлемый носитель. Фармацевтически приемлемый носитель может дополнительно включать вспомогательное вещество, разбавитель или поверхностно-активное вещество.

Композиции можно получать в соответствии с традиционными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия соответственно, и фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99%, от приблизительно 5% до приблизительно 90% или от приблизительно 1% до приблизительно 20% раскрытого соединения по весу или объему.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении предусмотрен набор, содержащий две или более отдельные

фармацевтические композиции, по меньшей мере одна из которых содержит соединение по настоящему изобретению. В одном варианте осуществления набор содержит средства для отдельного содержания указанных композиций, такие как контейнер, разделенная бутылка или секционный пакет из фольги. Примером такого набора является блистерная упаковка, как правило, применяемая для упаковки таблеток, капсул и т. п.

Набор по настоящему изобретению можно применять для введения различных лекарственных форм, например, для перорального и парентерального применения, для введения отдельных композиций с различными интервалами между введениями доз или для титрования отдельных композиций одна относительно другой. В целях содействия соблюдению режима лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

Режим дозирования с использованием раскрытого соединения выбирают в соответствии с различными факторами, включая тип, вид, возраст, вес, пол и состояние здоровья пациента; тяжесть состояния, подлежащего лечению; путь введения; почечная или печеночная функция пациента и конкретное используемое раскрытое соединение. Лечащий врач или ветеринар средней квалификации может легко определить и назначить эффективное количество лекарственного средства, необходимое для предупреждения, противодействия или приостановки прогрессирования состояния.

Эффективные количества для дозировки раскрытых соединений, если они используются с целью получения указанного действия, находятся в диапазоне от приблизительно 0,5 мг до приблизительно 5000 мг раскрытого соединения, как необходимо для лечения состояния. Композиции для применения *in vivo* или *in vitro* могут содержать приблизительно 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 или 5000 мг раскрытого соединения или в диапазоне от одного количества до другого количества в перечне доз. В одном варианте осуществления композиции находятся в форме таблетки, которая может быть делимой.

Н. Комбинированная терапия

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в терапевтически эффективных количествах в комбинированной терапии с одним или несколькими терапевтическими средствами (фармацевтические комбинации) или способами, например видами немедикаментозной терапии. Например, синергетические эффекты могут возникать в случае применения других противораковых средств. Если

соединения по настоящему изобретению вводятся в сочетании с другими средствами терапии, дозировки совместно вводимых соединений, разумеется, будут варьироваться в зависимости от типа применяемого дополнительного лекарственного средства, от конкретного применяемого лекарственного средства, от состояния, подвергаемого лечению, и т. д.

Соединения можно вводить одновременно (в виде одного препарата или отдельных препаратов), последовательно, по отдельности или в течение определенного периода времени с другим лекарственным средством терапии или способом лечения. Как правило, комбинированная терапия предусматривает введение двух или более лекарственных средств в течение одного цикла или курса терапии. Терапевтическое средство представляет собой, например, химическое соединение, пептид, антитело, фрагмент антитела или нуклеиновую кислоту, которые являются терапевтически активными или повышают терапевтическую активность при введении пациенту в комбинации с соединением по настоящему изобретению.

В одном аспекте соединение формулы (I) или соединение в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению можно комбинировать с другими терапевтическими средствами, такими как другие противораковые средства, противоаллергические средства, средства против тошноты (или противорвотные средства), обезболивающие средства, цитопротекторные средства и их комбинации.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению вводятся в комбинации с одним или несколькими другими средствами, выбранными из ингибитора PD-1, ингибитора PD-L1, ингибитора LAG-3, цитокина, антагониста A2A, агониста GITR, ингибитора TIM-3, агониста STING и агониста TLR7 для лечения заболевания, например рака.

В другом варианте осуществления одно или несколько химиотерапевтических средств применяются в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе,

их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака, где указанные химиотерапевтические средства включают без ограничения анастрозол (Arimidex®), бикалутамид (Casodex®), сульфат блеомицина (Blenoxane®), бусульфан (Myleran®), бусульфан для инъекций (Busulfex®), капецитабин (Xeloda®), N4-пентоксикарбонил-5-дезоксидеозид-5-фторцитидин, карбоплатин (Paraplatin®), кармустин (BiCNU®), хлорамбуцил (Leukeran®), цисплатин (Platinol®), кладрибин (Leustatin®), циклофосфамид (Cytosan® или Neosar®), цитарабин, цитозин-арабинозид (Cytosar-U®), липосомальный цитарабин для инъекций (DepoCyt®), дакарбазин (DTIC-Dome®), дактиномицин (актиномицин D, Cosmegen), гидрохлорид даунорубицина (Cerubidine®), липосомальный цитрат даунорубицина для инъекций (DaunoXome®), дексаметазон, доцетаксел (Taxotere®), гидрохлорид доксорубицина (Adriamycin®, Rubex®), этопозид (Vepesid®), фосфат флударабина (Fludara®), 5-фторурацил (Adrucil®, Efudex®), флутамид (Eulexin®), тезацитибин, гемцитабин (дифтордезоксидеозидцитидин), гидроксимочевину (Hydrea®), идарубицин (Idamycin®), ифосфамид (IFEX®), иринотекан (Camptosar®), L-аспарагиназу (ELSPAR®), лейковорин кальция, мелфалан (Alkeran®), 6-меркаптопурин (Purinethol®), метотрексат (Folex®), митоксантрон (Novantrone®), милотарг, паклитаксел (Taxol®), феникс (иттрий-90/MX-DTPA), пентостатин, полифепрозан 20 с кармустином для имплантации (Gliadel®), цитрат тамоксифена (Nolvadex®), тенипозид (Vumon®), 6-тиогуанин, тиотепу, тирапазамин (Tirazone®), гидрохлорид топотекана для инъекций (Tucamptin®), винбластин (Velban®), винкристин (Oncovin®), винорелбин (Navelbine®), эпирубицин (Ellence®), оксалиплатин (Eloxatin®), эксеместан (Aromasin®), летрозол (Femara®) и фулвестрант (Faslodex®).

В других вариантах осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяются в комбинации с одним или несколькими другими антителами к HER2, например трастузумабом, пертузумабом, маргетуксимабом или HT-19, описанными выше, или с другими конъюгатами на основе антитела к HER2, например, адотрастузумаб-эмантанзином (также известным как Kadcylla® или T-DM1).

В других вариантах осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват,

пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяются в комбинации с одним или несколькими ингибиторами тирозинкиназы, включая без ограничения ингибиторы EGFR, ингибиторы Her3, ингибиторы IGFR и ингибиторы Met, для лечения заболевания, например рака.

Например, ингибиторы тирозинкиназы включают без ограничения гидрохлорид эрлотиниба (Tarceva®); линифаниб (N-[4-(3-амино-1H-индазол-4-ил) фенил]-N'-(2-фтор-5-метилфенил) мочевины, также известная как AVT 869, доступная от Genentech); малат сунитиниба (Sutent®); босутиниб (4-[(2,4-дихлор-5-метоксифенил) амино]-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил) пропокси] хиолин-3-карбонитрил, также известный как SKI-606 и описанный в патенте США № 6780996); дазатиниб (Sprycel®); пазопаниб (Votrient®); сорафениб (Nexavar®); зактому (ZD6474) и иматиниб или мезилат иматиниба (Gilevec® и Gleevec®).

Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) включают без ограничения гидрохлорид эрлотиниба (Tarceva®), гефитиниб (Iressa®); N-[4-[(3-хлор-4-фторфенил) амино]-7-[[(3''S'')-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4(диметиламино)-2-бутенамид, Tovok®); вандетаниб (Caprelsa®); лапатиниб (Tykerb®); (3R, 4R)-4-амино-1-((4-(3-метоксифенил) амино) пирроло [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-5-ил) метил пиперидин-3-ол (BMS690514); канертиниба дигидрохлорид (CI-1033); 6-[4-[(4-этил-1-пиперазинил) метил] фенил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]-7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-4-амин (AEE788, CAS 497839-62-0); мубритиниб (TAK165); пелитиниб (EKB569); афатиниб (Gilotrif®); нератиниб (NKI-272); N-[4-[[1-[(3-фторфенил) метил]-1H-индазол-5-ил] амино]-5-метилпирроло [2, 1-f] [1, 2, 4] триазин-6-ил]-карбаминовую кислоту, сложный (3S)-3-морфолинилметилловый эфир (BMS599626); N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[(3 α , 5 β , 6 α)-октагидро-2-метилциклопента [с] пиррол-5-ил] метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8) и 4-[4-[[(1R)-1-фенилэтил] амино]-7H-пирроло [2, 3-d] пиримидин-6-ил]-фенол (PKI166, CAS 187724-61-4).

Антитела к EGFR, включают без ограничения цетуксимаб (Erbix®); панитумумаб (Vectibix®); матузумаб (EMD-72000); нимотузумаб (hR3); залутумумаб; TheraCIM h-R3; MDX0447 (CAS 339151-96-1) и ch806 (mAb-806, CAS 946414-09-1).

Другие ингибиторы HER2 включают без ограничения нератиниб (NKI-272, (2E)-N-[4-[[3-хлор-4-[(пиридин-2-

ил) метокси]фенил]амино]-3-циано-7-этоксихинолин-6-ил]-4-(диметиламино)бут-2-енамид и описанный в публикации согласно РСТ № WO 05/028443); лапатиниб или дитозилат лапатиниба (Tykerb®); (3R, 4R)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-ол (BMS690514); (2E)-N-[4-((3-хлор-4-фторфенил)амино)-7-[[3S]-тетрагидро-3-фуранил]окси]-6-хиназолинил]-4-(диметиламино)-2-бутенамид (BIBW-2992, CAS 850140-72-6); N-[4-[[1-((3-фторфенил)метил)-1H-индазол-5-ил]амино]-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ил]-карбаминовую кислоту, сложный (3S)-3-морфолинилметилловый эфир (BMS 599626, CAS 714971-09-2); дигидрохлорид канертиниба (PD183805 или CI-1033) и N-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[3α,5β,6α)-октагидро-2-метилциклопента[с]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамин (XL647, CAS 781613-23-8).

Ингибиторы HER3 включают без ограничения LJM716, MM-121, AMG-888, RG7116, REGN-1400, AV-203, MP-RM-1, MM-111 и MEHD-7945A.

Ингибиторы MET включают без ограничения кабозатиниб (XL184, CAS 849217-68-1); форетиниб (GSK1363089, ранее XL880, CAS 849217-64-7); тивантиниб (ARQ197, CAS 1000873-98-2); 1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-N-(5-(7-метоксихинолин-4-илокси)пиридин-2-ил)-5-метил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-карбоксамид (AMG 458); кризотиниб (Xalkori®, PF-02341066); (3Z)-5-(2,3-дигидро-1H-индол-1-илсульфонил)-3-((3,5-диметил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиррол-2-ил)метил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (SU11271); (3Z)-N-(3-хлорфенил)-3-((3,5-диметил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]-1H-пиррол-2-ил)метил)-N-метил-2-оксоиндолин-5-сульфонамид (SU11274); (3Z)-N-(3-хлорфенил)-3-[[3,5-диметил-4-(3-морфолин-4-илпропил)-1H-пиррол-2-ил]метил)-N-метил-2-оксоиндолин-5-сульфонамид (SU11606); 6-[дифтор[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]метил]-хинолин (JNJ38877605, CAS 943540-75-8); 2-[4-[1-(хинолин-6-илметил)-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиразин-6-ил]-1H-пиразол-1-ил]этанол (PF04217903, CAS 956905-27-4); N-((2R)-1,4-диоксан-2-илметил)-N-метил-N'-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-5-оксо-5H-бензо[4,5]циклогепта[1,2-b]пиридин-7-ил]сульфамид (MK2461, CAS 917879-39-1); 6-[[6-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)-1,2,4-триазоло[4,3-b]пиридазин-3-ил]тио]-хинолин (SGX523, CAS 1022150-57-7) и (3Z)-5-[[2,6-дихлорфенил]метил]сульфонил]-3-[[3,5-диметил-4-[[2R)-2-(1-пирролидинилметил)-1-пирролидинил]карбонил]-1H-пиррол-2-ил]метил)-1,3-дигидро-2H-

индол-2-он (PNA665752, CAS 477575-56-7).

Ингибиторы IGFR включают без ограничения BMS-754807, XL-228, OSI-906, GSK0904529A, A-928605, AXL1717, KW-2450, MK0646, AMG479, IMCA12, MEDI-573 и BI836845. Обзор см., например, в Yee, JNCI, 104; 975 (2012).

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 по настоящему изобретению применяются в комбинации с одним или несколькими ингибиторами пути передачи сигнала, связанного с пролиферацией, включая без ограничения ингибиторы MEK, ингибиторы BRAF, ингибиторы PI3K/Akt, ингибиторы SHP2, а также ингибиторы mTOR и ингибиторы CDK, для лечения заболевания, например рака.

Например, ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (MEK) включают без ограничения XL-518 (также известный как GDC-0973, CAS № 1029872-29-4, доступный от ACC Corp.); 2-[(2-хлор-4-йодфенил)амино]-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифторбензамид (также известный как CI-1040 или PD184352 и описанный в публикации согласно РСТ № WO2000035436); N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокс]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]бензамид (также известный как PD0325901 и описанный в публикации согласно РСТ № WO2002006213); 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метил]бутандинитрил (также известный как U0126 и описанный в патенте США № 2779780); N-[3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6-метоксифенил]-1-[(2R)-2,3-дигидроксипропил]циклопропансульфонамид (также известный как RDEA119 или BAY869766 и описанный в публикации согласно РСТ № WO2007014011); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(этиламино)-8,9,16-тригидрокси-3,4-диметил-3,4,9,19-тетрагидро-1H-2-бензоксациклотетрадецин-1,7(8H)-дион (также известный как E6201 и описанный в публикации согласно РСТ № WO2003076424); 2'-амино-3'-метоксифлавоон (также известный как PD98059, доступный от Biaffin GmbH & Co., KG, Германия); вемурафениб (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион (ТАК-733, CAS 1035555-63-5); пимасертиб (AS-703026, CAS 1204531-26-9) и диметилсульфоксид траметиниба (GSK-1120212, CAS 1204531-25-80).

Ингибиторы BRAF включают без ограничения вемурафениб (или Zelboraf®), GDC-0879, PLX-4720 (доступный от Symansis), дабрафениб (или GSK2118436), LGX 818, CEP-32496, UI-152, RAF 265, регорафениб

(BAU 73-4506), CCT239065 или сорафениб (или тозилат сорафениба, или Nexavar®), или ипилимумаб (или MDX-010, MDX-101, или Yervoy).

Ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы (PI3K) включают без ограничения 4-[2-(1H-индазол-4-ил)-6-[4-(метилсульфонил)пиперазин-1-ил]метил]тиено[3,2-d]пиримидин-4-ил]морфолин (также известный как GDC0941, RG7321, GNE0941, пиктрелисиб или пиктилисиб и описанный в публикациях согласно РСТ №№ WO 09/036082 и WO 09/055730); тозасертиб (VX680 или MK-0457, CAS 639089-54-6); (5Z)-5-[4-(4-пиридинил)-6-хинолинил]метиле]-2,4-тиазолидиндион (GSK1059615, CAS 958852-01-2); (1E,4S,4aR,5R,6aS,9aR)-5-(ацетилокси)-1-[(ди-2-пропениламино)метиле]-4,4a,5,6,6a,8,9,9a-октагидро-11-гидрокси-4-(метоксиметил)-4a,6a-диметилциклопента[5,6]нафто[1,2-с]пиран-2,7,10(1H)-трион (PX866, CAS 502632-66-8); 8-фенил-2-(морфолин-4-ил)-хромен-4-он (LY294002, CAS 154447-36-6); (S)-N1-(4-метил-5-(2-(1,1,1-трифтор-2-метилпропан-2-ил)пиридин-4-ил)тиазол-2-ил)пирролидин-1,2-дикарбоксамид (также известный как BYL719 или алпелисиб); 2-(4-(2-(1-изопропил-3-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)-5,6-дигидробензо[f]имидазо[1,2-d][1,4]оксазепин-9-ил)-1H-пирозол-1-ил)-2-метилпропанамида (также известный как GDC0032, RG7604 или тазелисиб).

Ингибиторы mTOR включают без ограничения темсиролимус (Torisel®); ридафоролимус (ранее известный как деферолимус, (1R,2R,4S)-4-[(2R)-2-[(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28Z,30S,32S,35R)-1,18-дигидрокси-19,30-диметокси-15,17,21,23,29,35-гексаметил-2,3,10,14,20-пентаоксо-11,36-диокса-4-азатрицикло[30.3.1.04,9]гексатриаконта-16,24,26,28-тетраен-12-ил]пропил]-2-метоксициклогексилдиметилфосфинат, также известный как AP23573 и MK8669 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 03/064383); эверолимус (Afinitor® или RAD001); рапамацин (AY22989, Sirolimus®); симапимод (CAS 164301-51-3); (5-{2,4-бис[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]пиридо[2,3-d]пиримидин-7-ил}-2-метоксифенил)метанол (AZD8055); 2-амино-8-[транс-4-(2-гидроксиэтокси)циклогексил]-6-(6-метокси-3-пиридинил)-4-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он (PF04691502, CAS 1013101-36-4) и N²-[1,4-диоксо-4-[4-(4-оксо-8-фенил-4H-1-бензопиран-2-ил)морфолиний-4-ил]метокси]бутил]-L-аргинилглицил-L-α-аспартил-L-серин-, внутренняя соль (SF1126, CAS 936487-67-1).

Ингибиторы CDK включают без ограничения палбоциклиб (также

известный как PD-0332991, Ibrance®, 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2-{ [5-(1-пиперазинил)-2-пиридинил]амино}пиридо[2,3-d]пиримидин-7(8H)-он).

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяются в комбинации с одним или несколькими проапоптотическими средствами, включая без ограничения ингибиторы IAP, ингибиторы BCL2, ингибиторы MCL1, средства на основе TRAIL, ингибиторы CHK, для лечения заболевания, например рака.

Например, ингибиторы IAP включают без ограничения LCL161, GDC-0917, AEG-35156, AT406 и TL32711. Другие примеры ингибиторов IAP включают без ограничения раскрытые в WO04/005284, WO 04/007529, WO05/097791, WO 05/069894, WO 05/069888, WO 05/094818, US2006/0014700, US2006/0025347, WO 06/069063, WO 06/010118, WO 06/017295 и WO08/134679, все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Ингибиторы BCL-2 включают без ограничения 4-[4-[[2-(4-хлорфенил)-5,5-диметил-1-циклогексен-1-ил]метил]-1-пиперазинил]-N-[[4-[[(1R)-3-(4-морфолинил)-1-[(фенилтио)метил]пропил]амино]-3-[(трифторметил)сульфонил]фенил]сульфонил]бензамид (также известный как АВТ-263 и описанный в публикации согласно РСТ № WO 09/155386); тетрокарцин А; антимицин; госсипол ((-)-BL-193); обатоклакс; этил-2-амино-6-циклопентил-4-(1-циано-2-этокси-2-оксоэтил)-4H-хромон-3-карбоксилат (HA14 -1); облимерсен (G3139, Genasense®); пептид Вак ВНЗ; (-)-госсиполуксусную кислоту (AT-101); 4-[4-[(4'-хлор[1,1'-бифенил]-2-ил)метил]-1-пиперазинил]-N-[[4-[[(1R)-3-(диметиламино)-1-[(фенилтио)метил]пропил]амино]-3-нитрофенил]сульфонил]-бензамид (АВТ-737, CAS 852808-04-9) и навитоклакс (АВТ-263, CAS 923564-51-6).

Агонисты проапоптотических рецепторов (PARA), в том числе DR4 (TRAILR1) и DR5 (TRAILR2), включают без ограничения дуланермин (AMG-951, RhApo2L/TRAIL); мапатумумаб (HRS-ETR1, CAS 658052-09-6); лексатумумаб (HGS-ETR2, CAS 845816-02-6); апомаб (Aromab®); конатумумаб (AMG655, CAS 896731-82-1) и тигатузумаб (CS1008, CAS 946415-34-5, доступен от Daiichi Sankyo).

Ингибиторы киназы контрольных точек (CHK) включают без ограничения 7-гидроксистауроспорин (UCN-01); 6-бром-3-(1-метил-

1*H*-пиразол-4-ил)-5-(3*R*)-3-пиперидинилпиразоло [1,5-*a*] пиримидин-7-амин (SCH900776, CAS 891494-63-6); *N*-[(*S*)-пиперидин-3-ил]амид 5-(3-фторфенил)-3-уреидотиофен-2-карбоновой кислоты (AZD7762, CAS 860352-01-8); 4-[(*S*)-1-азабицикло [2.2.2]окт-3-ил)амино]-3-(1*H*-бензимидазол-2-ил)-6-хлорхинолин-2(1*H*)-он (CHIR 124, CAS 405168-58-3); 7-аминодактиномицин (7-AAD), изогранулатимид, дебротгимениалдизин; *N*-[5-бром-4-метил-2-[(*S*)-2-морфолинилметокси]-фенил]-*N'*-(5-метил-2-пиразинил)мочевину (LY2603618, CAS 911222-45-2); сульфорафан (CAS 4478-93-7, 4-метилсульфинилбутилизотиоцианат); 9,10,11,12-тетрагидро-9,12-эпокси-1*H*-дииндол [1,2,3-*fg*:3',2',1'-*kl*]пирроло [3,4-*i*] [1,6]бензодиазоцин-1,3(2*H*)-дион (SB-218078, CAS 135897-06-2), и TAT-S216A (YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL (SEQ ID NO: 33)), и CBP501 ((*d*-*Pro*) sws (*d*-Phe-F5) (*d*-Cha) rrrqrr).

В дополнительном варианте осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяются в комбинации с одним или несколькими иммуномодуляторами (например одним или несколькими из активатора костимулирующей молекулы или ингибитора молекулы контрольных точек иммунного ответа) для лечения заболевания, например рака.

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой активатор костимулирующей молекулы. В одном варианте осуществления агонист костимулирующей молекулы выбран из агониста (например агонистического антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, или растворимой формы слитого белка) OX40, CD2, CD27, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3 или лиганда CD83.

Агонисты GITR

В некоторых вариантах осуществления агонист GITR применяется в комбинации с соединением формулы (I) или соединением в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления агонист GITR представляет собой GWN323 (Novartis), BMS-986156, MK-4166 или MK-1248 (Merck), TRX518 (Leap

Therapeutics), INCAGN1876 (Incyte/Agenus), AMG 228 (Amgen) или INBRX-110 (Inhibrx).

Иллюстративные агонисты GITR

В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой молекулу антитела к GITR. В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой молекулу антитела к GITR, описанную в WO 2016/057846, опубликованной 14 апреля 2016 г. под названием "Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR) из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 1 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей MAB7, раскрытых в таблице 1), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 1. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 1). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 1). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 1 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 9, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 11 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 13; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 14, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 16 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 18, каждая из которых раскрыта в таблице 1.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ

ID NO: 1 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 1. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 2. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 1, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 2.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 5 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 5. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 6 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 6. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 5, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 6.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 3. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 4. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 3, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 4.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 7 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 7. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ

ID NO: 8 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 8. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 7, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 8.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в WO 2016/057846, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 1. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративной молекулы антитела к GITR

MAB7		
SEQ ID NO: 1	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVQVWVRQAP GKGLEWVGVIWGGGGTTYASSLMGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLLVTVSS
SEQ ID NO: 2	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPG QAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCGQSYSYPFTFGQGTKLEIK
SEQ ID NO: 3	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVQVWVRQAP GKGLEWVGVIWGGGGTTYASSLMGRFTISRDNKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLLVTVSSAS TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL TCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 4	Легкая цепь	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPG QAPRLLIYGASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPED FAVYYCGQSYSYPFTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC

SEQ ID NO: 5	после доват ельно сть ДНК, соотв етств ующая VH	GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTC CGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCCTGCCTCCGGCTTCT CCCTGTCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCT GGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGG CGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGTTCACCA TCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATG AACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGC CAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATT ATTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTGACAGTGTCTCTCC
SEQ ID NO: 6	после доват ельно сть ДНК, соотв етств ующая VL	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTC TCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGT CCGTGTCTCTCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGT CAGGCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCGGGC CACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCA CCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCCGAGGAC TTCGCCGTGTACTACTGCGGCCAGTCCTACTCATAACCCTT CACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAG

SEQ ID NO: 7	ДНК, кодир ующая тяжел ую цепь	GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTC CGGCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCT CCCTGTCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCT GGCAAGGGCCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGG CGGCACCTACTACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGTTCACCA TCTCCCGGGACAACCTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATG AACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGC CAGACACGCCTACGGCCACGACGGCGGCTTCGCCATGGATT ATTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACAGTGTCTCCGCTAGC ACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTTCCCTGGCCCCCAGCAGCAA GTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCCTGGGTGCCTGGTGA AGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTGTCTGGAACCTCT GGGGCTCTGACTTCCGGCGTGCACACCTTCCCCGCCGTGCT GCAGAGCAGCGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGTGACAG TGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATATCTGCAAC GTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGT GGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCT GCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCTG TTCCCCCACAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGAC CCCCGAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCACGAGG ACCCAGAGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAG GTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAA CAGCACCTACAGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACC AGGACTGGCTGAACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCC AACAAAGGCCCTGCCAGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAA GGCCAAGGGCCAGCCACGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGC CCCCAGCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCGATATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACCTACAAGA CCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTG TACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAGGG CAACGTGTTAGCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACA ACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGCCCCGGCAAG
--------------	---	--

SEQ ID NO: 8	ДНК, кодир ующая легку ю цепь	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTC TCCCGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGT CCGTGTCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGT CAGGCCCTCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCGGGC CACCGGCATCCCTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCA CCGACTTCACCCTGACCATCTCCCGGCTGGAACCCGAGGAC TTCGCCGTGTACTACTGCGGCCAGTCCTACTCATAACCCTT CACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAATCAAGCGTACGG TGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAA CAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGG ACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACC GAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCAC CCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGT ACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTG ACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 9 (KABAT)	HCDR1	SYGVD
SEQ ID NO: 10 (CHOTHIA)	HCDR1	GFSLSSY
SEQ ID NO: 11 (KABAT)	HCDR2	VIWGGGGTYAYSSLMG
SEQ ID NO: 12 (CHOTHIA)	HCDR2	WGGGG
SEQ ID NO: 13 (KABAT)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 13 (CHOTHIA)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
SEQ ID NO: 14 (KABAT)	LCDR1	RASESVSSNVA
SEQ ID NO: 15 (CHOTHIA)	LCDR1	SESVSSN
SEQ ID NO: 16 (KABAT)	LCDR2	GASNRAT

SEQ ID NO: 17 (CHOTHIA)	LCDR2	GAS
SEQ ID NO: 18 (KABAT)	LCDR3	GQSYSYPFT
SEQ ID NO: 19 (CHOTHIA)	LCDR3	SYSYPF

Другие иллюстративные агонисты GITR

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой BMS-986156 (Bristol-Myers Squibb), также известный как BMS 986156 или BMS986156. BMS-986156 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 9228016 и WO 2016/196792, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-986156, например, раскрытые в таблице 2.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой МК-4166 или МК-1248 (Merck). МК-4166, МК-1248 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 8709424, WO 2011/028683, WO 2015/026684 и Mahne *et al.* *Cancer Res.* 2017; 77(5):1108-1118, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи МК-4166 или МК-1248.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой TRX518 (Leap Therapeutics). TRX518 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 7812135, US 8388967, US 9028823, WO 2006/105021 и Ponte J *et al.* (2010) *Clinical Immunology*; 135:S96, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TRX518.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR

представляет собой INCAGN1876 (Incyte/Agenus). INCAGN1876 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 2015/0368349 и WO 2015/184099, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INCAGN1876.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой AMG 228 (Amgen). AMG 228 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 9464139 и WO 2015/031667, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи AMG 228.

В одном варианте осуществления молекула антитела к GITR представляет собой INBRX-110 (Inhibrx). INBRX-110 и другие антитела к GITR раскрыты, например, в US 2017/0022284 и WO 2017/015623, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления агонист GITR содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INBRX-110.

В одном варианте осуществления агонист GITR (например, слитый белок) представляет собой MEDI 1873 (MedImmune), также известный как MEDI1873. MEDI 1873 и другие агонисты GITR раскрыты, например, в US 2017/0073386, WO 2017/025610 и Ross *et al.* *Cancer Res* 2016; 76(14 Suppl): Abstract № 561, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления агонист GITR содержит один или несколько из Fc-домена IgG, функционального мультимеризационного домена и рецепторсвязывающего домена лиганда глюкокортикоид-индуцируемого рецептора TNF (GITRL) в MEDI 1873.

Дополнительные известные агонисты GITR (например, антитела к GITR) включают агонисты, описанные, например, в WO 2016/054638, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к GITR представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или

связывается с тем же эпитопом в GITR, что и одно из антител к GITR, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой пептид, который активирует путь передачи сигнала GITR. В одном варианте осуществления агонист GITR представляет собой связывающий фрагмент иммуноадгезина (например, связывающий фрагмент иммуноадгезина, содержащий внеклеточную или GITR-связывающую часть GITRL), слитый с константной областью (например, Fc-областью последовательности иммуноглобулина).

Таблица 2. Аминокислотная последовательность других иллюстративных молекул антител к GITR

BMS-986156		
SEQ ID NO: 20	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVIWIYEGSNKYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARGGSMVRGDYYYGMDVWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 21	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSALAWYQQKPGK APKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFA TYYCQQFNSYPYTFGQGTKLEIK

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа. В одном варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFRbeta. В одном варианте осуществления ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа подавляет PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3 или CTLA4 или любую их комбинацию. Термин "ингибирование" или "ингибитор" подразумевает снижение определенного параметра, например активности данной молекулы, например ингибитора контрольных точек иммунного ответа. Например, данный термин подразумевает ингибирование активности, например, активности PD-1 или PD-L1, на по меньшей мере 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50% или больше. Таким образом, ингибирование не обязательно должно составлять 100%.

Ингибирование ингибирующей молекулы может происходить на уровне ДНК, РНК или белка. В некоторых вариантах осуществления для подавления экспрессии ингибирующей молекулы может применяться ингибирующая нуклеиновая кислота (например, dsRNA, siRNA или shRNA). В других вариантах осуществления ингибитор ингибирующего сигнала представляет собой полипептид, например растворимый лиганд (например Ig, связывающий PD-1, или Ig, связывающий CTLA-4) или

антитело или его антигенсвязывающий фрагмент, которые связываются с ингибирующей молекулой; например антитело или его фрагмент (также обозначенные в данном документе как "молекула антитела"), которые связываются с PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR-бета или их комбинацией.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой полное антитело или его фрагмент (например, Fab, F(ab')₂, Fv или одноцепочечный Fv-фрагмент (scFv)). В еще одних вариантах осуществления молекула антитела содержит константную область тяжелой цепи (Fc), выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD и IgE; в частности выбранную, например, из константных областей тяжелой цепи IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, более конкретно константной области тяжелой цепи IgG1 или IgG4 (например IgG1 или IgG4 человека). В одном варианте осуществления константная область тяжелой цепи получена из IgG1 человека или IgG4 человека. В одном варианте осуществления константная область изменена, например, подвергнута мутации, для модификации свойств молекулы антитела (например, для увеличения или уменьшения одного или нескольких из связывания с Fc-рецептором, гликозилирования антитела, числа цистеиновых остатков, функции эффекторных клеток или функции комплемента).

В определенных вариантах осуществления молекула антитела находится в форме биспецифической или полиспецифической молекулы антитела. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела характеризуется первой специфичностью связывания с PD-1 или PD-L1 и второй специфичностью связывания, например, второй специфичностью связывания с TIM-3, LAG-3 или PD-L2. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и TIM-3. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 или PD-L1 и LAG-3. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 и PD-L1. В еще одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с PD-1 и PD-L2. В другом варианте осуществления молекула биспецифического антитела связывается с TIM-3 и LAG-3. Любая комбинация вышеуказанных молекул может быть составлена в молекулу полиспецифического антитела, например, триспецифическое антитело, которое предусматривает первую специфичность связывания с PD-1 или PD-1, а также вторую и третью специфичности связывания с двумя или более из TIM-3, LAG-3 или PD-L2.

В определенных вариантах осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-1, например, PD-1 человека. В другом варианте осуществления иммуномодулятор представляет собой ингибитор PD-L1, например, PD-L1 человека. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-1 или PD-L1. Ингибитор PD-1 или PD-L1 может вводиться отдельно или в комбинации с другими иммуномодуляторами, например, в комбинации с ингибитором LAG-3, TIM-3 или CTLA4. В иллюстративном варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекула антитела к PD-1 или PD-L1, вводится в комбинации с ингибитором LAG-3, например, молекулой антитела к LAG-3. В другом варианте осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекула антитела к PD-1 или PD-L1, вводится в комбинации с ингибитором TIM-3, например, молекулой антитела к TIM-3. В еще одних вариантах осуществления ингибитор PD-1 или PD-L1, например, молекула антитела к PD-1, вводится в комбинации с ингибитором LAG-3, например, молекулой антитела к LAG-3, и ингибитором TIM-3, например, молекулой антитела к TIM-3.

Другие комбинации иммуномодуляторов с ингибитором PD-1 (например, с одним или несколькими из PD-L2, CTLA4, TIM3, LAG3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 и/или TGFR) также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Любая из молекул антитела, известная из уровня техники или раскрытая в данном документе, может использоваться в вышеуказанных комбинациях ингибиторов молекулы контрольных точек.

Ингибиторы PD-1

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяются в комбинации с ингибитором PD-1 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 выбран из PDR001 (Novartis), ниволумаба (Bristol-Myers Squibb), пембролизумаба (Merck & Co), пидилизумаба (CureTech), MEDI0680 (Medimmune), REGN2810 (Regeneron), TSR-042 (Tesarо), PF-06801591 (Pfizer), BGB-A317 (Beigene), BGB-108 (Beigene), INCSHR1210 (Incyte) или AMP-224 (Amplimmune).

Иллюстративные ингибиторы PD-1

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет

собой молекулу антитела к PD-1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой молекулу антитела к PD-1, описанную в US 2015/0210769, опубликованной 30 июля 2015 г. под названием "Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof", включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 3 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей ВАР049 клона Е или ВАР049 клона В, раскрытых в таблице 3), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 3. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 3). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 3). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно комбинации определений CDR как по Kabat, так и по Chothia (например, как изложено в таблице 3). В одном варианте осуществления CDR1 VH согласно комбинации определений CDR по Kabat и Chothia содержит аминокислотную последовательность GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 213). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 3 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 22, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 23 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 24; и вариабельную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 31, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 32 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 286, каждая из которых раскрыта в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH,

содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 45, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 46, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 47; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 50, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 51, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 52, каждая из которых раскрыта в таблице 3.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 27. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 41. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 37. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 41. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 27, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 37.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 28 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 28. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 42 или 38 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95%, или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 42 или 38. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 28, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 42 или 38.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1

содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 29. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 43. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 39. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 43. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 29, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 39.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 30 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 30. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 44 или 40 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 44 или 40. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 30, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 44 или 40.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0210769, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 3. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к PD-1

<p>НС ВАР049 клона В</p>		
------------------------------	--	--

SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 24 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFITYWMHWVRQA TGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQTTVTVSS
SEQ ID NO: 28	после доват ельно сть ДНК, соотв етств ующая VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTA CACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCG GCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTAAGAATAG AGTGA CTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGA ACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTG GGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 29	Тяжел ая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFITYWMHWVRQA TGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL

		SLG
SEQ ID NO: 30	ДНК, кодир ующая тяжел ую цепь	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTA CACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCG GCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAG AGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTG GGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTTAGCCGGA GCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAA GGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCGCTGTGC TGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCTCGGTGGTCAC GGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGC AACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGC GCGTCGAATCGAAGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTTCC CGCGCCGGAGTTCCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTC CCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCC CTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGA TCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCA ACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCA TCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCT CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATAC CCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTC TCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATA TCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAA CTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCC TTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGAT GGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGA AGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA

LC ВАР049 клона В		
SEQ ID NO: 31 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 286 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 34 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 35 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 36 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 37	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDIAITYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 38	после доват ельно сть ДНК, соотв етств ующая VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCA GTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGA TCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACT GTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGG CACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 39	Легка я цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLQPEDIAITYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 40	ДНК, кодир ующая	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCA GTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC

	легкую цепь	TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGCACCCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
HC ВАР049 клон А		
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 24 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 25 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 26 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 24 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 28	после довательность	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTCACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGTAATATCTACCCG

	ДНК, соотв етств ующая VH	GCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAG AGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTG GGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 29	Тяжел ая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQA TGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAY MELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG
SEQ ID NO: 30	ДНК, кодир ующая тяжел ую цепь	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTA CACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCT ACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGTAATATCTACCCCG GCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAG AGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTAT ATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTG GGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACT AAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGA GCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAA GGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGC GGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGC TGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCTCGGTGGTCAC GGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGC AACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGC GCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTC CGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTC

		CCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCC CTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGA TCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAG GTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCA ACTCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCA TCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTG TCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCT CGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATAC CCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTC TCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATA TCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAACAA CTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCC TTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGAT GGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGA AGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTC TCCCTGGGA
LC ВАР049 клона Е		
SEQ ID NO: 31 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 286 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 34 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 35 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 36 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 41	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLT WYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 42	после дват	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCA

	ельно сть ДНК, соотв етств ующая VL	GTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGA TCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACT GTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGG CACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 43	Легка я цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSGNQKNFLT WYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFT ISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYAC EVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 44	ДНК, кодир ующая легку ю цепь	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGA GCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCA GTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGA TCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAG GTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACT ATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACT GTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGG CACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCG GCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACCC CCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTG CAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACA GCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCT GAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGC GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA GCTTCAACAGGGGCGAGTGC
HC VAR049 клона B		
SEQ ID NO: 45 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 46	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGA

(Kabat)		AGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 47 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 48 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 49 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 47 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
LC ВАР049 клона В		
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGA ACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 51 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 52 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 54 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 55 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
HC ВАР049 клона Е		
SEQ ID NO: 45 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 46 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGA AGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 47 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 48 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 49 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC

SEQ ID NO: 47 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
LC VAR049 клона E		
SEQ ID NO: 50 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGA ACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 51 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 52 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 53 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 54 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 55 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

Другие иллюстративные ингибиторы PD-1

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой ниволумаб (регистрационный номер CAS: 946414-94-4). Альтернативные названия ниволумаба включают MDX-1106, MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558 или OPDIVO®. Ниволумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG4, которое специфически блокирует PD1. Ниволумаб (клон 5C4) и другие человеческие моноклональные антитела, которые специфически связываются с PD1, раскрыты в патенте США № 8008449 и публикации согласно PCT № WO2006/121168, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи ниволумаба, например, раскрытые в таблице 4.

В других вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пембролизумаб. Пембролизумаб (торговое наименование KEYTRUDA, ранее ламбролизумаб, также известен как Merck 3745, MK-3475 или SCH-900475) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG4, которое связывается с PD1.

Пембролизумаб раскрыт, например, в Hamid, O. *et al.* (2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44, публикации согласно РСТ № WO2009/114335 и патенте США № 8354509, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи пембролизумаба, например, раскрытые в таблице 4.

В некоторых вариантах осуществления антитело к PD-1 представляет собой пидилизумаб. Пидилизумаб (CT-011; Cure Tech) представляет собой гуманизированное моноклональное антитело IgG1k, которое связывается с PD1. Пидилизумаб и другие гуманизированные моноклональные антитела к PD-1 раскрыты в публикации согласно РСТ № WO2009/101611, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи пидилизумаба, например, раскрытые в таблице 4.

Другие антитела к PD1 раскрыты в патенте США № 8609089, публикации заявки на патент США № 2010028330 и/или публикации заявки на патент США № 20120114649, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. Другие антитела к PD1 включают AMP 514 (Amplimmune).

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой MEDI0680 (Medimmune), также известный как AMP-514. MEDI0680 и другие антитела к PD-1 раскрыты в US 9205148 и WO 2012/145493, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи MEDI0680.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой REGN2810 (Regeneron). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или

легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи REGN2810.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой PF-06801591 (Pfizer). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи PF-06801591.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой BGB-A317 или BGB-108 (Beigene). В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BGB-A317 или BGB-108.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой INCSHR1210 (Incyte), также известный как INCSHR01210 или SHR-1210. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи INCSHR1210.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 представляет собой TSR-042 (Tesar), также известный как ANB011. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-042.

Дополнительные известные антитела к PD-1 включают антитела, описанные, например, в WO 2015/112800, WO 2016/092419, WO 2015/085847, WO 2014/179664, WO 2014/194302, WO 2014/209804, WO 2015/200119, US 8735553, US 7488802, US 8927697, US 8993731 и US 9102727, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к PD-1 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в PD-1, что и одно из антител к PD-1, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-1 представляет собой пептид, который ингибирует путь передачи сигнала PD-1, например, как описано в US 8907053, включенном посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой иммуноадгезин (например, иммуноадгезин, который содержит внеклеточную или PD-1-связывающую часть PD-L1 или PD-L2, слитую с константной областью (например, последовательностью Fc-области иммуноглобулина)). В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-1 представляет собой AMP-224 (B7-DCIg (Amplimmune), например, раскрытый в WO 2010/027827 и WO 2011/066342, включенных посредством ссылки во всей своей полноте).

Таблица 4. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к PD-1

Ниволумаб		
SEQ ID NO: 56	Тяжелая цепь	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAP GKGLEWVAVIWIYDGSKRYYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQ MNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNT KVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW QEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 57	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPG QAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPED FAVYYCQSSNWPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
Пембролизум аб		
SEQ ID NO: 58	Тяжелая цепь	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAP GQGLEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYME LKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQTTVTVSSAST KGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG

		ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPVETCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL PSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSRL TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK
SEQ ID NO: 59	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQ QKPGQAPRLLIYLAAYLESGVPARFSGSGGTDFLTITSSL EPEDFAVYYCQHSRDLPLTFTGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ ESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
Пидилизумаб		
SEQ ID NO: 60	Тяжелая цепь	QVQLVQSGSELKPKGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAP GQGLQWMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLDTSVNTAYLQ ITSLTAEDTGMVFCVRVGYDALDYWGQGLTLTVSSASTKGP SVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK PKDTLMISRTPVETCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFCSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 61	Легкая цепь	EIVLTQSPSSLSASVGRVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGK APKLWIYRTSNLASGVPSRFSGSGGTSYCLTINSLQPEDF ATYYCQQRSSFPLTFTGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTE QDSKDYSLSSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVT KSFNRGEC

Ингибиторы PD-L1

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35 или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по

настоящему изобретению применяются в комбинации с ингибитором PD-L1 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 выбран из FAZ053 (Novartis), атезолизумаба (Genentech/Roche), авелумаба (Merck Serono и Pfizer), дурвалумаба (MedImmune/AstraZeneca) или BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb).

Иллюстративные ингибиторы PD-L1

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1, раскрытую в документе US 2016/0108123, опубликованном 21 апреля 2016 г. под названием "Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof", включенном посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела PD-L1 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 5 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей ВАР058 клона О или ВАР058 клона N, раскрытых в таблице 5), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 5. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 5). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 5). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно комбинации определений CDR как по Kabat, так и по Chothia (например, как изложено в таблице 5). В одном варианте осуществления CDR1 VH согласно комбинации определений CDR по Kabat и Chothia содержит аминокислотную последовательность GYTFTSYWMY (SEQ ID NO: 214). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 5 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 62,

аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 63 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 64; и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 70, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 71 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 72, каждая из которых раскрыта в таблице 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 89, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 90, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 91; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 94, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 95, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 96, каждая из которых раскрыта в таблице 5.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 67 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 67. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 77. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 81 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 81. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 85 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 85. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 67, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 77. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 81, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под

SEQ ID NO: 85.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 68 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 68. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 78 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 78. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 82 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 82. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 86 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 86. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 68, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 78. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 82, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 86.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 69 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 69. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 79. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 83 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 83. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 87 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или

больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 87. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 69, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 79. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 83, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 87.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 76 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 76. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 80 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 80. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 84 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 84. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 88 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 88. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 76, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 80. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 84, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 88.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с помощью векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2016/0108123, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 5. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к PD-L1

НС	ВАР058		
клона О			

SEQ ID NO: 62 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 63 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 64 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 65 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 66 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 64 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 67	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMY WVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLY AMDYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 68	последовательность ДНК, соответствующая VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAG TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTAC TGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTG GATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTA AGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATT AGTAGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTAC GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGAC CGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 69	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMY WVRQARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLY AMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQEDPEVQFNWYVD

		<p>GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNL GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSSLG</p>
<p>SEQ ID NO: 76</p>	<p>ДНК, кодирующая тяжелую цепь</p>	<p>GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTAC TGGGTCCGACAGGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTG GATCGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTA AGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGGTTCACTATT AGTAGGGATAACTCTAAGAACACCCTGTACCTGCA GATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACACCCGCGTCT ACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTAC GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGAC CGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGT TCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTA CTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCG GAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCT GTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTC GGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCA AGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC AACACTAAGGTGGACAAGCGCGTGAATCGAAGTA CGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGT TCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCG AAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCC TGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTCACAGG AAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGAT GGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAG GGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCTGTGT CCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAAC GGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG ACTTCCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAG CCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACC</p>

		CTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCA AGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACC CATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGC CAGCCGAAAACAACACTACAAGACCACCCCTCCGGT GCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGC GGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTACAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCT CCCTGGGA
LC	BAPO58	
клона O		
SEQ ID NO: 70 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 71 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 72 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 73 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 74 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 75 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 77	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCKASQDVGTA YLQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLEAEDAATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVE IK
SEQ ID NO: 78	последовательность ДНК, соответствующая VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTACTATCACCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGG TATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTACTGGGCTCTACTAGACACACCGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCTTCACTATCTTCACTGGAAGCCGAGGA CGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCT

		ACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAG
SEQ ID NO: 79	Легкая цепь	AIQLTQSPSSLSASVGDVRTITCKASQDVGTA YLVQKPGQSPQLLIYWASTRHTGVPSRFS GSGSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQYNS YPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 80	ДНК, кодирующая легкую цепь	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAG CGCTAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGG TATCTGCAGAAGCCTGGTCAATCACCTCAGCTGCT GATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAC TTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGAAGCCGAGGA CGCCGCTACCTACTACTGTGTCAGCAGTATAATAGCT ACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTT CATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTAC CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
HC клона N	BAPO58	
SEQ ID NO: 62 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
SEQ ID NO: 63 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
SEQ ID NO: 64	HCDR3	DYRKGLYAMDY

(Kabat)		
SEQ ID NO: 65 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 66 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
SEQ ID NO: 64 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
SEQ ID NO: 81	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFSTSYWMY WVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLY AMDYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 82	последовательность ДНК, соответствующая VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTAC TGGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTG GATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTA AGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGA CTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGA ACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTAC GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGAC CGTGTCTTCA
SEQ ID NO: 83	Тяжелая цепь	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFSTSYWMY WVRQATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARDYRKGLY AMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE STAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPA VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPS NTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPP KPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNG QPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO: 84	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAA GAAACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAG TCTCAGGCTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTAC TGGGTCCGACAGGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTG GATGGGTAGAATCGACCCTAATAGCGGCTCTACTA AGTATAACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTGA CTATC ACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGA ACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCT ACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCCTGTAC GCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGAC CGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGT TCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAA TCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTA CTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCG GAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCT GTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTC GGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCA AGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCC AACACTAAGGTGGACAAGCGCGT CGAATCGAAGTA CGGCCCACCGTGCCCCGCTTGTCCCGCGCCGGAGT TCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCG AAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCC TGAAGTGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTCACAGG AAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGAT GGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAG GGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGT CCGTGCTGACGGTGTGCATCAGGACTGGCTGAAC GGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGG ACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAG CCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATAACC CTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCA AGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACC CATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGC CAGCCGGAAAACA ACTACAAGACCACCCCTCCGGT GCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTTCTACTCGC
---------------	---------------------------------------	--

		GGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCT GCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCT CCCTGGGA
LC	ВAP058	
клона N		
SEQ ID NO: 70 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTA
SEQ ID NO: 71 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
SEQ ID NO: 72 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
SEQ ID NO: 73 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
SEQ ID NO: 74 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 75 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
SEQ ID NO: 85	VL	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFS GSGSGTEFLLTISSLPDDFATYYCQQYNSY PLTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 86	последовательность ДНК, соответствующая VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCC CGTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCT GATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAG TTCACCCTGACTATCTTCACTGCAGCCCGACGA CTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCT ACCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAG
SEQ ID NO: 87	Легкая цепь	DVVMTQSPSLPVTLGQPASISCKASQDVGTA VAWYQQKPGQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFS GSGSGTEFLLTISSLPDDFATYYCQQYNSY PLTFGQGTKVEIK

		IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLS SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC
SEQ ID NO: 88	ДНК, кодирующая легкую цепь	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCC CGTGACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTA AAGCCTCTCAGGACGTGGGCACCGCGTGGCCTGG TATCAGCAGAAGCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCT GATCTACTGGGCCTCTACTAGACACACCGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGAG TTCACCCTGACTATCTCTTCACTGCAGCCCGACGA CTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAATAGCT ACCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAG ATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCA CTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCA CCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTAC CCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCA CCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTG AGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGA GAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAAC AGGGGCGAGTGC
HC клона O	BAPO58	
SEQ ID NO: 89 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 90 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataa cgagaagttaagaat
SEQ ID NO: 91 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 92 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 93 (Chothia)	HCDR2	gaccctaataagcggctct

SEQ ID NO: 91 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
LC BAPO58 клона O		
SEQ ID NO: 94 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 95 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
SEQ ID NO: 96 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO: 97 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 98 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 99 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg
HC BAPO58 клона N		
SEQ ID NO: 89 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
SEQ ID NO: 90 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataagcggctctactaagtataa cgagaagttaagaat
SEQ ID NO: 91 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
SEQ ID NO: 92 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
SEQ ID NO: 93 (Chothia)	HCDR2	gaccctaataagcggctct
SEQ ID NO: 91 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaagggcctgtacgctatggactac
LC BAPO58 клона N		
SEQ ID NO: 94 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
SEQ ID NO: 95	LCDR2	tgggcctctactagacacacc

(Kabat)		
SEQ ID NO: 96 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
SEQ ID NO: 97 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
SEQ ID NO: 98 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
SEQ ID NO: 99 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg

Другие иллюстративные ингибиторы PD-L1

В некоторых вариантах осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой антитело к PD-L1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор, представляющий собой антитело к PD-L1, выбран из YW243.55.S70, MPDL3280A, MEDI-4736 или MDX-1105MSB-0010718C (также называемого A09-246-2), раскрытого, например, в WO 2013/0179174, и имеет последовательность, раскрытую в данном документе (или последовательность, по сути идентичную ей или сходную с ней, например, последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или больше идентичную по отношению к указанной последовательности).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MDX-1105. MDX-1105, также известный как BMS-936559, представляет собой антитело к PD-L1, описанное в публикации согласно РСТ № WO 2007/005874.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой YW243.55.S70. Антитело YW243.55.S70 представляет собой антитело к PD-L1, описанное в публикации согласно РСТ № WO 2010/077634.

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой MDPL3280A (Genentech/Roche), также известный как атезолизумаб, RG7446, R05541267, YW243.55.S70 или TECENTRIQ™. MDPL3280A представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1 с оптимизированным Fc, которое связывается с PD-L1. MDPL3280A и другие человеческие моноклональные антитела к PD-L1 раскрыты в патенте США № 7943743 и публикации заявки на патент США № 20120039906, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области

тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи атезолизумаба, например, раскрытые в таблице 6.

В других вариантах осуществления ингибитор PD-L2 представляет собой AMP-224. AMP-224 представляет собой растворимую форму рецептора на основе слитого белка PD-L2 и Fc, который блокирует взаимодействие между PD1 и B7-H1 (B7-DCIg; Amplimmune; например, раскрытый в публикациях согласно PCT №№ WO2010/027827 и WO2011/066342).

В одном варианте осуществления ингибитор PD-L1 представляет собой молекулу антитела к PD-L1. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой авелумаб (Merck Serono и Pfizer), также известный как MSB0010718C. Авелумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в WO 2013/079174, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи авелумаба, например, раскрытые в таблице 6.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой дурвалумаб (MedImmune/AstraZeneca), также известный как MEDI4736. Дурвалумаб и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 8779108, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи дурвалумаба, например, раскрытые в таблице 6.

В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 представляет собой BMS-936559 (Bristol-Myers Squibb), также известный как MDX-1105 или 12A4. BMS-936559 и другие антитела к PD-L1 раскрыты в US 7943743 и WO 2015/081158, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к PD-L1 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-936559, например, раскрытые в таблице 6.

Дополнительные известные антитела к PD-L1 включают антитела,

описанные, например, в WO 2015/181342, WO 2014/100079, WO 2016/000619, WO 2014/022758, WO 2014/055897, WO 2015/061668, WO 2013/079174, WO 2012/145493, WO 2015/112805, WO 2015/109124, WO 2015/195163, US 8168179, US 8552154, US 8460927 и US 9175082, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к PD-L1 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в PD-L1, что и одно из антител к PD-L1, описанных в данном документе.

Таблица 6. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к PD-L1

Атезолизу маб		
SEQ ID NO: 100	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGK GLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSL RAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKK VEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYITLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 101	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKA PKLLIYSASFLYSGVPSRFRSGSGSDTFTLTISLQPEDFATY YCQQYLYHPATFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSST YSLSSITLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
Авелумаб		
SEQ ID NO: 102	Тяжелая цепь	EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGK GLEWVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSL RAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF PLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD KKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR

		TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 103	Легкая цепь	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPG KAPKLMIIDVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEA DYICSSYTSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEEL QANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQS NNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC S
Дурвалума б		
SEQ ID NO: 104	Тяжелая цепь	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGK GLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNANKNSLYLQMNSL RAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGLVTVSSASTKGPSV FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 105	Легкая цепь	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAV YYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BMS- 936559		
SEQ ID NO: 106	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTYAISWVRQAPGQ GLEWMGGIIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSL RSED TAVYFCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGT TTVTVSS
SEQ ID NO:	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQA

107		PRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVY YCQQRSNWPTFGQGTKVEIK
-----	--	--

Ингибиторы LAG-3

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором LAG-3 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор LAG-3 выбран из LAG525 (Novartis), BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) или TSR-033 (Tesarо).

Иллюстративные ингибиторы LAG-3

В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3, раскрытую в документе US 2015/0259420, опубликованном 17 сентября 2015 г. под названием "Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof", включенном посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 7 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей VAR050 клона I или VAR050 клона J, раскрытых в таблице 7), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 7. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 7). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 7). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно комбинации определений CDR как по Kabat, так и по Chothia (например, как изложено в таблице 7). В одном варианте осуществления CDR1 VH согласно комбинации определений CDR по Kabat и Chothia содержит аминокислотную последовательность GFLLTNYGMN (SEQ ID NO: 173). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в

таблице 7 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 108, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 109 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 110; и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 117, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 118 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 119, каждая из которых раскрыта в таблице 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 143 или 144, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 145 или 146, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 147 или 148; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 153 или 154, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 155 или 156, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 157 или 158, каждая из которых раскрыта в таблице 7. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую VHCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 165 или 144, VHCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 166 или 146, и VHCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 167 или 148; и VL, содержащую VLCDR1, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 153 или 154, VLCDR2, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 155 или 156, и VLCDR3, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 157 или 158, каждая из которых раскрыта в таблице 7.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 113. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 125 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по

отношению к SEQ ID NO: 125. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 131. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 137. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 113, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 125. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 131, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 137.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 114 или 115 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 114 или 115. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 126 или 127 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 126 или 127. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 132 или 133 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 132 или 133. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 138 или 139 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 138 или 139. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 114 или 115, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 126 или 127. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 132 или 133, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 138 или 139.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 116. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 128. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 134 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 134. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 140. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 116, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 128. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 134, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 140.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 123 или 124 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 123 или 124. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 129 или 130 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 129 или 130. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 135 или 136 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 135 или 136. В одном варианте осуществления молекула антитела

содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 141 или 142 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 141 или 142. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 123 или 124, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 129 или 130. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 135 или 136, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 141 или 142.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0259420, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 7. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к LAG-3

HC клона I	ВАР050	
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 113	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVR QARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSV STAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDY WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 114	последов ательнос	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAA GCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCG

	ть ДНК, соответс твующая VH	GATTCACCCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTGAGA CAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGAT TAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATT TCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTG TCCACCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGA GGACACCGCCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCT ACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGTGACTGTGTCCAGC
SEQ ID NO: 115	последов ательнос ть ДНК, соответс твующая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTG GCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGA CAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGAT CAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTG TCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGA GGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCCGAACCCCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTAT TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCTCT
SEQ ID NO: 116	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWVR QARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSV STAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDY WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGLG
SEQ ID NO: 123	ДНК, кодирующ ая тяжелую цепь	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAA GCCTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCG GATTCACCCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTGAGA CAGGCCCGGGGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGAT TAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATT

		<p>TCAAGGGACGGTTCGTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTG TCCACCGCCTACCTCCAAATCTCCTCACTGAAAGCGGA GGACACCGCCGTGTACTATTGCGCGAGGAACCCGCCCT ACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCATGGACTAC TGGGGCCAGGGCACCCTGTGACTGTGTCCAGCGCGTC CACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTA GCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGC CTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTC CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCT TCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTG TCGTCCGTGGTACACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC CAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCA ACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGC CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGG CGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCCCAAGG ACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGC GTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCA GTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACG CCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACT TACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGCATCAGGA CTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCA ACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCG AAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATAC CCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAG TCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCG GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGA AAACAAC TACAAGACCACCCCTCCGGTGTGGACTCAG ACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGAT AAGAGCAGATGGCAGGAGGAAATGTGTT CAGCTGTTT TGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGA AGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA</p>
<p>SEQ ID NO: 124</p>	<p>ДНК, кодирующ ая тяжелую</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCTTCAAGGCCTCTG GCTTACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGA CAGGCCAGGGGCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGAT</p>

	цепь	CAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TCAAGGGCAGATTTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTG TCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGA GGATAACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTAT TGGGGCCAGGGCACACCCTGACCGTGTCTCTGCTTC TACCAAGGGGCCCAGCGTGTTCCTCCCGCCCTGCT CCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTG CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCT TCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCAC CAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCAGCA ACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCTGCCAGCCCCGAGTTCCTGGG CGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCCAAG ACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGT GTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACG CCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACC TACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGACCCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGTCTCCA ACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGC AAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCAGGTCTACAC CCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA GAACA ACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCG ACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGAC AAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTC CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC клон I	BAP050	
SEQ ID NO:	LCDR1	SSSQDISNYLN

117 (Kabat)		
SEQ ID NO: 118 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 125	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQ KPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 126	последовательность ДНК, соответствующая VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTA GTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAG AAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTACAC TAGCACCTGCACCTGGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCG GTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCT AGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCA GCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 127	последовательность ДНК, соответствующая VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGC TTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCCTCCA GCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAACTGGTATCTGCAG AAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACTACAC CTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCAGATTTTCCG GCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCAGC TCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCA GCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCA CCAAGGTGAAATCAAG
SEQ ID NO: 128	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQ KPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTIS SLQPDDFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPS

		VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLTKADYKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 129	ДНК, кодирующ ая легкую цепь	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGGCGATAGAGTACTATCACCTGTAGCTCTA GTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAG AAGCCCGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTACAC TAGCACCTGCACCTGGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCG GTAGCGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCT AGCCTGCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCA GCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAG CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCT ACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGA GCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAG GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 130	ДНК, кодирующ ая легкую цепь	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGC TTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCCTCCA GCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAACTGGTATCTGCAG AAGCCCGGCCAGTCCCCTCAGCTGCTGATCTACTACAC CTCCACCCTGCACCTGGGCGTGCCCTCCAGATTTTCCG GCTCTGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGACCATCAGC TCCCTGCAGCCCGACGACTTCGCCACCTACTACTGCCA GCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAG CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCT ACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGA GCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG

		GTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
HC	ВАР050	
клона J		
SEQ ID NO: 108 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
SEQ ID NO: 109 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
SEQ ID NO: 110 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 111 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
SEQ ID NO: 112 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
SEQ ID NO: 110 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
SEQ ID NO: 131	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVR QAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSV STAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDY WGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 132	последовательность ДНК, соответствующая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTG GCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGC CAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGAT TAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TTAAGGGCAGATTCGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTG TCTACCGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCCCT ACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTAC TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 133	последовательность ДНК, соответствующая	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCTTCAAGGCCTCTG GCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGA CAGGCCCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGAT CAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT

	VH	TCAAGGGCAGATTCGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTG TCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGA GGATACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGAACCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTAT TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTCTCT
SEQ ID NO: 134	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWVR QAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSV STAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDY WGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLG
SEQ ID NO: 135	ДНК, кодирующ ая тяжелую цепь	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTG GCTTCACCCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGC CAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGAT TAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TTAAGGGCAGATTCGTGTTTAGCCTGGACACTAGTGTG TCTACCGCCTACCTGCAGATCTCTAGCCTGAAGGCCGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAAACCCCTT ACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTATGGACTAC TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAG CACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCTGGCACCTTGTA GCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGCTGC CTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTG CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCT TCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTAAGCTG TCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC CAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCA ACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAAGTACGGC

		<p>CCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGG CGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCCAAGG ACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGC GTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCA GTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACG CCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACT TACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGCATCAGGA CTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCA ACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCG AAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATAC CCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAG TCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCG GATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGA AAACAAC TACAAGACCACCCCTCCGGTGTGGACTCAG ACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGAT AAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTT CAGCTGTTC TGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGA AGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA</p>
<p>SEQ ID NO: 136</p>	<p>ДНК, кодирующ ая тяжелую цепь</p>	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCTGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCTTCAAGGCCTCTG GCTTCACCCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGA CAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGAT CAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACT TCAAGGGCAGATTCTGTGTTCTCCCTGGACACCTCCGTG TCCACCGCCTACCTGCAGATCTCCAGCCTGAAGGCCGA GGATACCGCCGTGTA C TACTGCGCCCCGAACCCCCCTT ACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCATGGACTAT TGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGTCTCTGCTTC TACCAAGGGGCCAGCGTGTTC C C C C T G G C C C C T G C T CCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGC CTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTTC CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCT TCCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTG AGCAGCGTGGTGACCGTGCCAGCAGCAGCCTGGGCAC CAAGACCTACACCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCA</p>

		ACACCAAGGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGC CCACCCTGCCCCCCTGCCAGCCCCGAGTTCCTGGG CGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGG ACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGT GTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCCGAGGTCCA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACG CCAAGACCAAGCCAGAGAGGAGCAGTTTAACAGCACC TACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGA CTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGTCTCCA ACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGC AAGGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACAC CCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGG TGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGA GAACA ACTACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCG ACGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAGGCTGACCGTGGAC AAGTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTC CGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGA AGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC
LC	ВAP050	
клона J		
SEQ ID NO: 117 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
SEQ ID NO: 118 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
SEQ ID NO: 119 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
SEQ ID NO: 120 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
SEQ ID NO: 121 (Chothia)	LCDR2	YTS
SEQ ID NO: 122 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
SEQ ID NO: 137	VL	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTIN

		NIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 138	последовательность ДНК, соответствующая VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTA GTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACAC TAGCACCTGCACCTGGGAATCCCCCCTAGGTTTAGCG GTAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAAC AATATCGAGTCAGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGTCA GCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 139	последовательность ДНК, соответствующая VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGC TTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCCTCCA GCCAGGACATCTCCAACCTGAACTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACAC CTCCACCCTGCACCTGGGCATCCCCCCTAGATTCTCCG GCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAAC AACATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCA GCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAAATCAAG
SEQ ID NO: 140	Легкая цепь	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSSSQDISNYLNWYQQ KPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTIN NIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 141	ДНК, кодирующая легкую цепь	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTA GTCAGGATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAG AAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACAC TAGCACCTGCACCTGGGAATCCCCCCTAGGTTTAGCG GTAGCGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAAC AATATCGAGTCAGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGTCA GCAGTACTATAACCTGCCCTGGACCTTCGGTCAAGGCA CTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAG

		CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAACCTTCT ACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGA GCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAG GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
SEQ ID NO: 142	ДНК, кодирующ ая легкую цепь	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGC TTCCGTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCCCTCCA GCCAGGACATCTCCAАCTACCTGAACTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACAC CTCCACCCTGCACCTGGGCATCCCCCCTAGATTCTCCG GCTCTGGCTACGGCACCGACTTCACCCTGACCATCAAC AACATCGAGTCCGAGGACGCCGCCTACTACTTCTGCCA GCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCTTCGGCCAGGGCA CCAAGGTGGAАATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGC GTGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTGAAGAG CGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTTCT ACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGA GCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCA CCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAG CCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
НС клонa I	ВAP050	
SEQ ID NO: 143 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 145 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGA CGATTTCAAGGGA
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGA CGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO:	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGC

147 (Kabat)		CATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGC CATGGACTAT
SEQ ID NO: 149 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 147 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGC CATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGC CATGGACTAT
LC BAP050 клона I		
SEQ ID NO: 153 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
SEQ ID NO: 154 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 155 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 156 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 157 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 158 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 160 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 161 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC

SEQ ID NO: 162 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 163 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
HC ВАР050 клона J		
SEQ ID NO: 165 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
SEQ ID NO: 144 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
SEQ ID NO: 166 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGA CGACTTTAAGGGC
SEQ ID NO: 146 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGA CGACTTCAAGGGC
SEQ ID NO: 167 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGC TATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGC CATGGACTAT
SEQ ID NO: 168 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
SEQ ID NO: 150 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
SEQ ID NO: 151 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
SEQ ID NO: 152 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
SEQ ID NO: 167 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGC TATGGACTAC
SEQ ID NO: 148 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGC CATGGACTAT
LC ВАР050 клона J		
SEQ ID NO:	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC

153 (Kabat)		
SEQ ID NO: 154 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
SEQ ID NO: 155 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 156 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
SEQ ID NO: 157 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 158 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
SEQ ID NO: 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
SEQ ID NO: 160 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
SEQ ID NO: 161 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
SEQ ID NO: 162 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
SEQ ID NO: 163 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
SEQ ID NO: 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

Другие иллюстративные ингибиторы LAG-3

В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой молекулу антитела к LAG-3. В одном варианте осуществления ингибитор LAG-3 представляет собой BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), также известный как BMS986016. BMS-986016 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2015/116539 и US 9505839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность вариабельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи BMS-986016, например, раскрытые в таблице 8.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3

представляет собой TSR-033 (Tesar). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность переменного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-033.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP731 или GSK2831781 (GSK и Prima BioMed). IMP731 и другие антитела к LAG-3 раскрыты в WO 2008/132601 и US 9244059, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность переменной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи IMP731, например, раскрытые в таблице 8. В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность переменного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи GSK2831781.

В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 представляет собой IMP761 (Prima BioMed). В одном варианте осуществления молекула антитела к LAG-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность переменного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи IMP761.

Дополнительные известные антитела к LAG-3 включают антитела, описанные, например, в WO 2008/132601, WO 2010/019570, WO 2014/140180, WO 2015/116539, WO 2015/200119, WO 2016/028672, US 9244059, US 9505839, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к LAG-3 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в LAG-3, что и одно из антител к LAG-3, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления ингибитор, представляющий собой антитело к LAG-3, представляет собой растворимую форму белка LAG-3, например, IMP321 (Prima BioMed), например, раскрытый в WO 2009/044273, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 8. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к LAG-3

BMS-986016		
SEQ ID NO: 169	Тяжелая цепь	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGL EWIGEINHRGSTNSNPSTLKSRLVTLSDTSKNQFSLKLRVTAADT AVYYCAFGYSDEYNWFDPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPVAVLQSS GLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPP CPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLN GKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFF LYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK
SEQ ID NO: 170	Легкая цепь	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPR LLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQ RSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCL LNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLT LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IMP731		
SEQ ID NO: 171	Тяжелая цепь	QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTAYGVNWRQPPGKGL EWLGMWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTD ARYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSKVHTFPVAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG KEYKCKVSNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
SEQ ID NO: 172	Легкая цепь	DIVMTQSPSSSLAVSVGQKVTMSCKSSQSLLNQSNQKNYLAWYQQK PGQSPKLLVYFASRDGVPDRFIGSGSGTDFTLTISSVQAEDLA DYFCLQHFQGTPTTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGT ASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYS LSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

Ингибиторы TIM-3

В определенных вариантах осуществления ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа представляет собой ингибитор TIM-3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с ингибитором TIM-3 для лечения заболевания, например рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой MGB453 (Novartis) или TSR-022 (Tesarо).

Иллюстративные ингибиторы TIM-3

В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3. В одном варианте осуществления ингибитор TIM-3 представляет собой молекулу антитела к TIM-3, раскрытую в документе US 2015/0218274, опубликованном 6 августа 2015 г. под названием "Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof", включенном посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит по меньшей мере одну, две, три, четыре, пять или шесть областей, определяющих комплементарность (CDR) (или в совокупности все CDR), из вариабельной области тяжелой и легкой цепей, содержащей аминокислотную последовательность, показанную в таблице 9 (например, из последовательностей вариабельной области тяжелой и легкой цепей АВТІМ3-hum11 или АВТІМ3-hum03, раскрытых в таблице 9), или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 9. В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Kabat (например, как изложено в таблице 9). В некоторых вариантах осуществления CDR указаны согласно определению по Chothia (например, как изложено в таблице 9). В одном варианте осуществления одна или несколько CDR (или в совокупности все CDR) имеют одно, два, три, четыре, пять, шесть или больше изменений, например, аминокислотных замен (например, консервативных аминокислотных замен) или делеций, по сравнению с аминокислотной последовательностью, показанной в таблице 9 или кодируемой нуклеотидной последовательностью, показанной в таблице 9.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит вариабельную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 174,

аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 175 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 176; и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 183, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 184 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 185, каждая из которых раскрыта в таблице 9. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит переменную область тяжелой цепи (VH), содержащую аминокислотную последовательность VHCDR1 под SEQ ID NO: 174, аминокислотную последовательность VHCDR2 под SEQ ID NO: 193 и аминокислотную последовательность VHCDR3 под SEQ ID NO: 176; и переменную область легкой цепи (VL), содержащую аминокислотную последовательность VLCDR1 под SEQ ID NO: 183, аминокислотную последовательность VLCDR2 под SEQ ID NO: 184 и аминокислотную последовательность VLCDR3 под SEQ ID NO: 185, каждая из которых раскрыта в таблице 9.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 179 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 179. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 189 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 189. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 195. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 199 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 199. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 179, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 189. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит VH, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 195, и VL, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 199.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 180 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 180. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 190 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 190. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 196 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 196. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 200 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 200. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 180, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 190. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит VH, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 196, и VL, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 200.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 181 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 181. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 191 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 191. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 197. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%,

90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 201. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 181, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 191. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит тяжелую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 197, и легкую цепь, содержащую аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 201.

В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 182 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 182. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 192 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 192. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 198 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 198. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 202 или нуклеотидной последовательностью, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичной по отношению к SEQ ID NO: 202. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 182, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 192. В одном варианте осуществления молекула антитела содержит тяжелую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 198, и легкую цепь, кодируемую нуклеотидной последовательностью под SEQ ID NO: 202.

Молекулы антител, описанные в данном документе, можно получать с помощью векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в US 2015/0218274, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 9. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных молекул антител к TIM-3

ABTIM3-		
---------	--	--

hum11		
SEQ ID NO: 174 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 175 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 176 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
SEQ ID NO: 178 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD
SEQ ID NO: 176 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 179	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTF TSYNMHWVR QAPGQGLEWMGDIY PGNGDTSYNQKFKGRVT ITADKST STVYME LSSLRSEDTAVYYCAR VGGAFPMDYWGQGT TV TVSS
SEQ ID NO: 180	последоват ельность ДНК, соответств ующая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTG GCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGC CAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATAT CTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGT TTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTACT AGCACCGTCTATATGGAAGT GAGTCCCTGAGGTCTGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAG CCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTG ACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 181	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKV SCKASGYTF TSYNMHWVR QAPGQGLEWMGDIY PGNGDTSYNQKFKGRVT ITADKST STVYME LSSLRSEDTAVYYCAR VGGAFPMDYWGQGT TV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP

		<p>SSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVDRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPR EPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMHEALHNHYTQKLSLSLSLG</p>
SEQ ID NO: 182	ДНК, кодирующая тяжелую цепь	<p>CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTG GCTACACCTTCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGC CAGGCCCCAGGGCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCGATAT CTACCCCGGGAACGGCGACACTAGTTATAATCAGAAGT TTAAGGGTAGAGTCACTATCACCGCCGATAAGTCTACT AGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCCTGAGGTCTGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAG CCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTG ACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTT CCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCA CCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTA CT TCCCG GAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGAC CTCCGGAGTGACACCTTCCCGCTGTGCTGCAGAGCT CCGGGCTGTACTCGCTGTCTCGGTGGTACGGTGCCT TCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGT GGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCG TCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCC GCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTT CCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCTGGACGTGTCACAG GAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGG CGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGG AGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCTGTCCGTGCTG ACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTA CAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGA</p>

		AATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGA AGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAG TCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACACTACAAGACCACCCC TCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACT CGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCA CAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGG GA
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
SEQ ID NO: 184 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
SEQ ID NO: 186 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 187 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 188 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 189	VL	AIQLTQSPSSLSASVGRVTITCRASESVEYYGTSLMQ WYQQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYFCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 190	последовательность ДНК, соответствующая VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGCGATAGAGTACTATCACCTGTAGAGCTA GTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAG TGGTATCAGCAGAAGCCCGGAAAGCCCCTAAGCTGCT GATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCT CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACC CTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTAC CTACTTCTGTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCT TCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG

SEQ ID NO: 191	Легкая цепь	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITITCRASESVEYYGTSLMQ WYQQKPGKAPKLLIYAASNVESGVPSRFRSGSGSGTDFT LTISSLQPEDFATYFCQQRKDPSTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 192	ДНК, кодирующая легкую цепь	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGC TAGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTA GTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAG TGGTATCAGCAGAAGCCCCGGGAAAGCCCCTAAGCTGCT GATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCT CTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACC CTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCTAC CTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCT TCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGA GCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGA GAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGG GCGAGTGC
ABTIM3- hum03		
SEQ ID NO: 174 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
SEQ ID NO: 193 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
SEQ ID NO: 176 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
SEQ ID NO: 177 (Chothia)	HCDR1	GYTF TSY

SEQ ID NO: 194 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD
SEQ ID NO: 176 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY
SEQ ID NO: 195	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVR QAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKST STVYMELSSLRSEDVAVYYCARVGGAFPMDYWGQGLTV TVSS
SEQ ID NO: 196	последовательность ДНК, соответствующая VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTG GCTATACTTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGC CAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATAT CTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAGAAGT TTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACT TCTACCGTCTATATGGAAGTGGAGTCCCTGAGGTCTGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAG CCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCTGGTC ACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 197	Тяжелая цепь	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVR QAPGQGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKST STVYMELSSLRSEDVAVYYCARVGGAFPMDYWGQGLTV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSD EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 198	ДНК, кодирующая тяжелую	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTG GCTATACTTTCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGC

	цепь	<p> CAGGCCCCAGGTCAAGGCCTCGAGTGGATCGGCGATAT CTACCCCGGTCAAGGCGACACTTCCTATAATCAGAAGT TTAAGGGTAGAGCTACTATGACCGCCGATAAGTCTACT TCTACCGTCTATATGGAAGTCTGAGTTCCTGAGGTCTGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGGGCGGAG CCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCTGGTC ACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTT CCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCA CCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTAATTCCCG GAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGAC CTCCGGAGTGCACACCTTCCCGCTGTGCTGCAGAGCT CCGGGCTGTACTCGCTGTCGTTCGGTGGTCACGGTGCCT TCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGT GGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCG TCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCC GCGCCGGAGTTCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTT CCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCA CCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAG GAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGG CGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGG AGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTTCGTGTCCTGCTG ACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTA CAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAA TCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGG GAACCCCAAGTGTATAACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGA AATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGA AGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAG TCCAACGGCCAGCCGGAAAACAACACTACAAGACCACCCC TCCGGTGTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCCCTCTACT CGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTTCAGCTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCA CAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGG GA </p>
SEQ ID NO: 183 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSMLQ

SEQ ID NO: 184 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
SEQ ID NO: 185 (Kabat)	LCDR3	QQSRKDPST
SEQ ID NO: 186 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
SEQ ID NO: 187 (Chothia)	LCDR2	AAS
SEQ ID NO: 188 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
SEQ ID NO: 199	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQ WYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIK
SEQ ID NO: 200	последовательность ДНК, соответствующая VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGT CAGCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTA GTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAG TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCTAAGCTGCT GATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCG ATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACC CTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGT CTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCT TCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 201	Легкая цепь	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQ WYQQKPGQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFT LTISLQAEDVAVYYCQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 202	ДНК, кодирующая легкую цепь	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGT CAGCCTGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTA GTGAATCAGTCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAG TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAACCCCTAAGCTGCT

		GATCTACGCCGCTCTAACGTGGAATCAGGCGTGCCCG ATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACC CTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAGGACGTGGCCGT CTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAGCACCT TCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGA GCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGC TGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGG AAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGA GAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGG GCGAGTGC
--	--	--

Другие иллюстративные ингибиторы TIM-3

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой TSR-022 (AnaptysBio/Tesaro). В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи TSR-022. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельной области тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи APE5137 или APE5121, например, раскрытые в таблице 10. APE5137, APE5121 и другие антитела к TIM-3 раскрыты в WO 2016/161270, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 представляет собой антитело клона F38-2E2. В одном варианте осуществления молекула антитела к TIM-3 содержит одну или несколько последовательностей CDR (или в совокупности все последовательности CDR), последовательность варибельного участка тяжелой цепи или легкой цепи или последовательность тяжелой цепи или легкой цепи F38-2E2.

Дополнительные известные антитела к TIM-3 включают антитела, описанные, например, в WO 2016/111947, WO 2016/071448, WO

2016/144803, US 8552156, US 8841418 и US 9163087, включенных посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном варианте осуществления антитело к TIM-3 представляет собой антитело, которое конкурирует за связывание и/или связывается с тем же эпитопом в TIM-3, что и одно из антител к TIM-3, описанных в данном документе.

Таблица 10. Аминокислотные последовательности других иллюстративных молекул антител к TIM-3

APE5137		
SEQ ID NO: 203	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLDW VSTISGGGTYTYQQDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CASMDYWGQTTVTVSSA
SEQ ID NO: 204	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSIRRYLNWYHQKPGKAPKLLI YGASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQSHSAPL TFGGGTKVEIKR
APE5121		
SEQ ID NO: 205	VH	EVQVLES GGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGLEW VSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CAKYYVGPADYWGQTLVTVSSG
SEQ ID NO: 206	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPGQ PPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEADVAVYYCQQ YYSSPLTFGGGTKIEVK

Цитокины

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими цитокинами, в том числе без ограничения с интерфероном, IL-2, IL-15, IL-7 или IL21. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер вводят в комбинации с комплексом IL-15/IL-15Ra. В некоторых вариантах осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra выбран из NIZ985 (Novartis), ATL-803 (Altor) или CYP0150 (Cytune).

Иллюстративные комплексы IL-15/IL-15Ra

В одном варианте осуществления цитокин представляет собой IL-15, образующий комплекс с растворимой формой альфа-рецептора IL-15 (IL-15Ra). Комплекс IL-15/IL-15Ra может содержать IL-15, ковалентно или нековалентно связанный с растворимой формой IL-15Ra. В конкретном варианте осуществления IL-15 человека нековалентно связан с растворимой формой IL-15Ra. В конкретном варианте осуществления IL-15 человека в составе содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 207 в таблице 11 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 207, и растворимая форма IL-15Ra человека содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 208 в таблице 11 или аминокислотную последовательность, на по меньшей мере 85%, 90%, 95% или 99% или больше идентичную по отношению к SEQ ID NO: 208, описанные в WO 2014/066527, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. Молекулы, описанные в данном документе, можно получать с использованием векторов, клеток-хозяев и способов, описанных в WO 2007084342, включенной посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 11. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративных комплексов IL-15/IL-15Ra

NIZ985		
SEQ ID NO: 207	IL-15 человека	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAM KCFLLELQVISLES GDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNV TESGCKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 208	Растворимая форма IL-15Ra человека	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTS SLTECVLNKATNVANHTTPSLKCI RDPALVHQRPA P PSTV TTAGVTPQPESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTA AIVPGS QLMPSPKSPSTGTTEISSHESHGTPSQT TAKNWELTASAS HQPPGVYPQG

Другие иллюстративные комплексы IL-15/IL-15Ra

В одном варианте осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra представляет собой ALT-803 - слитый белок на основе IL-15/IL-15Ra и Fc (растворимый комплекс IL-15N72D:IL-15RaSu/Fc). ALT-803 описан в WO 2008/143794, включенной посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления слитый белок на основе IL-15/IL-15Ra и Fc содержит последовательности, раскрытые в таблице 12.

В одном варианте осуществления комплекс IL-15/IL-15Ra

содержит IL-15, слитый с доменом Sushi IL-15Ra (CYP0150, Cytune). Домен Sushi IL-15Ra относится к домену, начинающемуся с первого цистеинового остатка после сигнального пептида IL-15Ra и заканчивающемуся четвертым цистеиновым остатком после указанного сигнального пептида. Комплекс IL-15, слитого с доменом Sushi IL-15Ra, описан в WO 2007/04606 и WO 2012/175222, включенных посредством ссылки во всей своей полноте. В одном варианте осуществления слитый белок IL-15/домен Sushi IL-15Ra содержит последовательности, раскрытые в таблице 12.

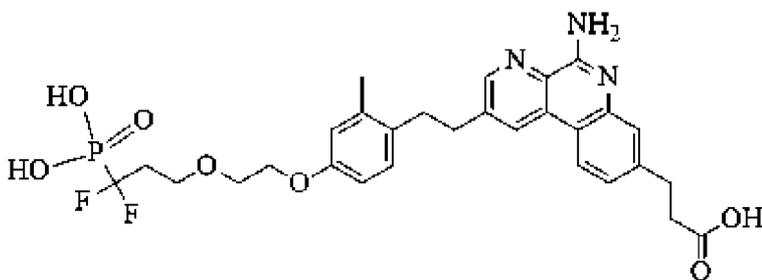
Таблица 12. Аминокислотные последовательности других иллюстративных комплексов IL-15/IL-15Ra

ALT-803			
SEQ ID NO: 209	IL-15N72D		NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANDSLSSNGNVTESG CKECEEELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
SEQ ID NO: 210	IL-15RaSu/ Fc		ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSL TECVLNKATNVAHWTTPLSKCIREPKSCDKTHTCPPCPAPEL LGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
Слитый белок IL-15/домен Sushi IL-15Ra (CYP0150)			
SEQ ID NO: 211	IL-15 человека		NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKC FLLELQVISLESGDASIHDTVENLIILANNSLSSNGNVTESG CKECEEELEXKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS Где X представляет собой E или K
SEQ ID NO: 212	Домен Sushi и шарнирный домен IL- 15Ra человека		ITCPPPMSVEHADIWVKSYSLSRERYICNSGFKRKAGTSSL TECVLNKATNVAHWTTPLSKCIRDPALVHQRPAPP

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват,

пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими агонистами toll-подобных рецепторов (TLR, например, TLR7, TLR8, TLR9) для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления соединение по настоящему изобретению может использоваться в комбинации с агонистом TLR7 или конъюгатом на основе агониста TLR7.

В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 включает соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO2011/049677, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 включает 3-(5-амино-2-(4-(2-(3,3-дифтор-3-фосфопропокси)этокси)-2-метилфенэтил)бензо[f][1,7]нафтиридин-8-ил)пропановую кислоту. В некоторых вариантах осуществления агонист TLR7 включает соединение формулы:



В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами ангиогенеза для лечения рака, например, с бевацизумабом (Avastin®), акситинибом (Inlyta®); бриваниба аланинатом (BMS-582664, (S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпирроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил)2-аминопропаноат); сорафенибом (Nexavar®); пазопанибом (Votrient®); сунитиниба малатом (Sutent®); цедиранибом (AZD2171, CAS 288383-20-1); варгатефом (BIBF1120, CAS 928326-83-4); форетинибом (GSK1363089); телатинибом (BAY57-9352, CAS 332012-40-5); апатинибом (YN968D1, CAS 811803-05-1); иматинибом (Gleevec®); понатинибом (AP24534, CAS 943319-70-8); тивозанибом (AV951, CAS 475108-18-0); регорафенибом (BAY73-4506, CAS 755037-03-7); ваталаниба дигидрохлоридом (PTK787, CAS 212141-51-0); бриванибом (BMS-540215, CAS 649735-46-6); вандетанибом (Caprelsa® или AZD6474); мотесаниба дифосфатом (AMG706, CAS 857876-30-3, N-(2,3-

дигидро-3,3-диметил-1*H*-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид, описанный в публикации в соответствии с РСТ № WO 02/066470); довитиниб-лактилмолочной кислотой (TKI258, CAS 852433-84-2); линфанибом (ABT869, CAS 796967-16-3); кабозантинибом (XL184, CAS 849217-68-1); лестауртинибом (CAS 111358-88-4); *N*-[5-[[[5-(1,1-диметилэтил)-2-оксазолил]метил]тио]-2-тиазолил]-4-пиперидинкарбоксамидом (BMS38703, CAS 345627-80-7); (3*R*,4*R*)-4-амино-1-((4-((3-метоксифенил)амино)пирроло[2,1-*f*][1,2,4]триазин-5-ил)метил)пиперидин-3-олом (BMS690514); *N*-(3,4-дихлор-2-фторфенил)-6-метокси-7-[[3 α ,5 β ,6 α]-октагидро-2-метилциклопента[*c*]пиррол-5-ил]метокси]-4-хиназолинамином (XL647, CAS 781613-23-8); 4-метил-3-[[1-метил-6-(3-пиридинил)-1*H*-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-ил]амино]-*N*-[3-(трифторметил)фенил]бензамидом (BHG712, CAS 940310-85-0) или афлиберцептом (Eylea®).

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами белков теплового шока для лечения рака, например, с танеспимицином (17-аллиламино-17-деметоксигелдамицин, также известен как KOS-953 и 17-AAG, доступный от SIGMA и описанный в патенте США № 4261989); ретаспимицином (IPI504), ганетеспибом (STA-9090); [6-хлор-9-(4-метокси-3,5-диметилпиридин-2-илметил)-9*H*-пурин-2-ил]амином (BIIB021 или CNF2024, CAS 848695-25-0); сложным эфиром *транс*-4-[[2-(аминокарбонил)-5-[4,5,6,7-тетрагидро-6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-1*H*-индазол-1-ил]фенил]амино]циклогексилглицина (SNX5422 или PF04929113, CAS 908115-27-5); 5-[2,4-дигидрокси-5-(1-метилэтил)фенил]-*N*-этил-4-[4-(4-морфолинилметил)фенил]-3-изоксазолкарбоксамидом (AU922, CAS 747412-49-3) или 17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигелданамицином (17-DMAG).

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами HDAC или другими эпигенетическими модификаторами. Иллюстративные ингибиторы HDAC включают без

ограничения вониностат (Zolinza®); ромидепсин (Istodax®); трейхостатин А (TSA); оксамфлатин; вориностат (Zolinza®, субероиланилидгидроксамовая кислота); пироксамид (субероил-3-аминопиридинамидгидроксамовая кислота); трапоксин А (RF-1023A); трапоксин В (RF-10238); цикло [($\alpha S, 2S$)- α -амино- η -оксо-2-оксираноктаноил-*O*-метил-*D*-тирозил-*L*-изолейцил-*L*-пролил] (Cyl-1); цикло [($\alpha S, 2S$)- α -амино- η -оксо-2-оксираноктаноил-*O*-метил-*D*-тирозил-*L*-изолейцил- ($2S$)-2-пиперидинкарбонил] (Cyl-2); циклический [*L*-аланил-*D*-аланил- ($2S$)- η -оксо-*L*- α -аминооксираноктаноил-*D*-пролил] (HC-токсин); цикло [($\alpha S, 2S$)- α -амино- η -оксо-2-оксираноктаноил-*D*-фенилаланил-*L*-лейцил- ($2S$)-2-пиперидинкарбонил] (WF-3161); хламидоцин ((*S*)-циклический (2-метилаланил-*L*-фенилаланил-*D*-пролил- η -оксо-*L*- α -аминооксираноктаноил); апицидин (цикло (8-оксо-*L*-2-аминодеканойл-1-метокси-*L*-триптофил-*L*-изолейцил-*D*-2-пиперидинкарбонил); ромидепсин (Istodax®, FR-901228); 4-фенилбутират; спирохостатин А; милпроин (вальпроевая кислота); энтиностат (MS-275, *N*-(2-аминофенил)-4-[*N*-(пиридин-3-илметоксикарбонил)-аминометил]бензамид); депудецин (4,5:8,9-диангидро-1,2,6,7,11-пентадезокси-*D*-трео-*D*-идо-ундека-1,6-диенитол); 4-(ацетиламино)-*N*-(2-аминофенил)-бензамид (также известен как CI-994); *N*1-(2-аминофенил)-*N*8-фенилоктандиамид (также известен как BML-210); 4-(диметиламино)-*N*-(7-(гидроксиамино)-7-оксогептил)бензамид (также известен как M344); (*E*)-3-(4-((2-(1*H*-индол-3-ил)этил)(2-гидроксиэтил)амино)-метил)фенил)-*N*-гидроксиакриламид; панобиностат (Farydak®); моцетиностат и белиностат (также известен как PXD101, Beleodaq® или ($2E$)-*N*-гидрокси-3-[3-(фенилсульфамоил)фенил]проп-2-енамид) или хидамид (также известен как CS055 или HBI-8000, (*E*)-*N*-(2-амино-5-фторфенил)-4-((3-(пиридин-3-ил)акриламидо)метил)бензамид). Другие эпигенетические модификаторы включают без ограничения ингибиторы EZH2 (энхансера гомолога zeste 2), EED (белка, отвечающего за развитие эмбриональной эктодермы) или LSD1 (лизин-специфической гистондеметилазы 1A или KDM1A).

В еще одном варианте осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемую соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими ингибиторами индоламинпиррол-2,3-диоксигеназы (IDO),

например, с индоксимодом (также известным как NLG-8189), α -циклогексил-5Н-имидазо[5,1-а]изоиндол-5-этанолом (также известным как NLG919) или (4E)-4-[(3-хлор-4-фторанилино)-нитрозометилиден]-1,2,5-оксадиазол-3-амином (также известным как INCB024360), для лечения рака.

Химерные антигенные рецепторы

В настоящем изобретении предусмотрены соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в комбинации со способами и реагентами адоптивной иммунотерапии, такими как иммунные эффекторские клетки с химерным антигенным рецептором (CAR), например, Т-клетки, или химерные TCR-трансдуцированные иммунные эффекторские клетки, например, Т-клетки. В данном разделе описывается технология CAR, которая в общем является пригодной в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером, и описываются реагенты CAR, например, клетки и композиции, и способы.

В целом, аспекты настоящего изобретения относятся к молекуле выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR), или включают ее, где CAR содержит антигенсвязывающий домен (например, антитело или фрагмент антитела, TCR или фрагмент TCR), который связывается с опухолевым антигеном, описанным в данном документе, трансмембранный домен (например, трансмембранный домен, описанный в данном документе) и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, описанный в данном документе) (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен (например, костимулирующий домен, описанный в данном документе) и/или первичный сигнальный домен (например, первичный сигнальный домен, описанный в данном документе)). В других аспектах настоящее изобретение включает клетки-хозяева, содержащие вышеуказанные нуклеиновые кислоты, и выделенные белки, кодируемые такими молекулами нуклеиновой кислоты. Конструкции нуклеиновой кислоты для CAR, кодируемые ими белки, содержащие их векторы, клетки-хозяева, фармацевтические композиции и способы введения и лечения, связанные с настоящим изобретением раскрыты подробно в публикации

международной патентной заявки № WO2015142675, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к молекуле выделенной нуклеиновой кислоты, кодирующей химерный антигенный рецептор (CAR), где CAR содержит антигенсвязывающий домен (например, антитело или фрагмент антитела, TCR или фрагмент TCR), который связывается с антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли (например, антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли, описанным в данном документе), трансмембранный домен (например, трансмембранный домен, описанный в данном документе) и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, описанный в данном документе) (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен (например, костимулирующий домен, описанный в данном документе) и/или первичный сигнальный домен (например, первичный сигнальный домен, описанный в данном документе)). В некоторых вариантах осуществления антиген, обеспечивающий поддержание опухоли, представляет собой антиген, присутствующий на стромальной клетке или супрессорной клетке миелоидного происхождения (MDSC). В других аспектах настоящего изобретения описаны полипептиды, кодируемые такими нуклеиновыми кислотами, и клетки-хозяева, содержащие такие нуклеиновые кислоты и/или полипептиды.

Альтернативно аспекты настоящего изобретения относятся к выделенной нуклеиновой кислоте, кодирующей химерный T-клеточный рецептор (TCR), содержащий вариабельный домен альфа-цепи TCR и/или бета-цепи TCR со специфичностью в отношении ракового антигена, описанного в данном документе. См. например, Dembic et al., *Nature*, 320, 232-238 (1986), Schumacher, *Nat. Rev. Immunol.*, 2, 512-519 (2002), Kershaw et al., *Nat. Rev. Immunol.*, 5, 928-940 (2005), Xue et al., *Clin. Exp. Immunol.*, 139, 167-172 (2005), Rossig et al., *Mol. Ther.*, 10, 5-18 (2004) и Murphy et al., *Immunity*, 22, 403-414 (2005); (Morgan et al. *J. Immunol.*, 171, 3287-3295 (2003), Hughes et al., *Hum. Gene Ther.*, 16, 1-16 (2005), Zhao et al., *J. Immunol.*, 174, 4415-4423 (2005), Roszkowski et al., *Cancer Res*, 65, 1570-1576 (2005) и Engels et al., *Hum. Gene Ther.*, 16, 799-810 (2005); US2009/03046557, содержания которых включены в данный документ посредством ссылки во всей их полноте. Такие химерные TCR могут распознавать, например, раковые антигены, такие как MART-1, gp-100, p53 и NY-ESO-1, MAGE A3/A6, MAGEA3, SSX2, HPV-16 E6 или HPV-16 E7. В других аспектах настоящего изобретения описаны

полипептиды, кодируемые такими нуклеиновыми кислотами, и клетки-хозяева, содержащие такие нуклеиновые кислоты и/или полипептиды.

Последовательности неограничивающих примеров различных компонентов, которые могут быть частью CAR, перечислены в таблице 11а, где "а. к." обозначает аминокислоты, а "н. к." обозначает нуклеиновые кислоты, которые кодируют соответствующий пептид.

Таблица 11а. Последовательности различных компонентов CAR (а. к. - аминокислотная последовательность, н. к. - последовательность нуклеиновой кислоты)

SEQ ID NO:	Описание	Последовательность
SEQ ID NO: 270	Промотор EF-1 (н. к.)	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCG CCCACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGAGGGGTTCGGCAATTG AACCGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAA GTGATGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTTCCCGAGGGTGGG GGAGAACCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCT TTTTCGCAACGGGTTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCG TGTGTGGTTCCCGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTATGGC CCTTGCGTGCCTTGAATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGT GATTCTTGATCCCGAGCTTCGGGTTGGAAGTGGGTGGGAGA GTTCGAGGCCTTGCCTTAAGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCT TGAGTTGAGGCCTGGCCTGGGCGCTGGGGCCGCCGCGTGCG AATCTGGTGGCACCTTCGCGCCTGTCTCGCTGCTTTCGATA AGTCTCTAGCCATTTAAAATTTTTGATGACCTGCTGCGACG CTTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTAATGCGGGCCAAGA TCTGCACACTGGTATTTTCGGTTTTTGGGGCCGCGGGCGGCG ACGGGGCCCGTGCCTCCAGCGCACATGTTTCGGCGAGGCGG GGCCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGGGTAGTC TCAAGCTGGCCGGCCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGCCGC CGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCCGGTTCG GCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCC TGCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAG AGCGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCSTTT CCGTCCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACCG GGCGCCGTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGA GTACGTCGTCTTTAGGTTGGGGGAGGGGTTTTATGCGATG

		GAGTTTCCCCACACTGAGTGGGTGGAGACTGAAGTTAGGCC AGCTTGGCACTTGATGTAATTCTCCTTGAATTTGCCCTTT TTGAGTTTGGATCTTGGTTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTG GTTCAAAGTTTTTTTTCTTCCATTTCAAGGTGTCGTGA
SEQ ID NO: 268	Лидерная последоват ельность (а. к.)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
SEQ ID NO: 287	Лидерная последоват ельность (н. к.)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCT GCTGCTGCATGCCGCTAGACCC
SEQ ID NO: 288	Лидерная последоват ельность (н. к.)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCT TCTGCTCCACGCCGCTCGGCCC
SEQ ID NO: 250	Шарнирная область CD8 (а. к.)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACD
SEQ ID NO: 254	Шарнирная область CD8 (н. к.)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCAC CATCGCGTCGCAGCCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCC GGCCAGCGGGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGAC TTCGCCTGTGAT
SEQ ID NO: 253	Шарнирная область IgG4 (а. к.)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKG QPREPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGKM
SEQ ID NO: 255	Шарнирная область IgG4 (н. к.)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCTTGCCCTGCCCC CGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCCCA AGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAGGTG ACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGT CCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACG

		<p>CCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTAC CGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCT GAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCC TGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC CAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCA AGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCCTGG TGAAGGGCTTCTACCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACACTACAAGACCACCCCCC TGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCCGGC TGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTT AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACAC CCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG</p>
SEQ ID NO: 256	Шарнирная область IgD (а. к.)	<p>RWPESPKAQASSVPTAQPOAEGSLAKATTAPATTRNTGRGG EEKKKEKEKEEQEERETKTPECPSTQPLGVYLLTPAVQDL WLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLE RHSNGSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLM ALREPAAQAPVKLSLNLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPN ILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPA PPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLNASRSLEVS YVTDH</p>
SEQ ID NO: 257	Шарнирная область IgD (н. к.)	<p>AGGTGGCCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCC TACTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTA CTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGG GAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGA GAGGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGC CGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTG TGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTCGTCGTGGG CTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGAGGTGCCG GAAAGGTACCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAG CGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCAC CCTTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTACAT GTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATG GCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCAGGCACCAGTTAAGCTTAG CCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCCAGAGGCCGCCA GCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCAAC ATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACAC</p>

		CAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCACCCCAGCCGGGT CTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCA CCACCTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTC CCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTC TGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT
SEQ ID NO: 258	Шарнирная область/ли нкер GS (а. к.)	GGGSGGGGS
SEQ ID NO: 259	Шарнирная область/ли нкер GS (н. к.)	GGTGGCGGAGGTCTGGAGGTGGAGGTTC
SEQ ID NO: 251	Трансмембр анный домен CD8 (а. к.)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
SEQ ID NO: 252	Трансмембр анный домен CD8 (н. к.)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCT TCTCCTGTCACTGGTTATCACCCCTTACTGC
SEQ ID NO: 289	Трансмембр анный домен CD8 (н. к.)	ATCTACATTTGGGCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCT GCTGCTTTCCTCGTGATCACTCTTACTGT
SEQ ID NO: 264	Внутриклет очный домен 4- 1BB (а. к)	KRGRKLLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE L
SEQ ID NO: 266	Внутриклет очный домен 4- 1BB (н. к.)	AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAACC ATTTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCT GTAGCTGCCGATTTCCAGAAGAAGAAGGAGGATGTGAA CTG
SEQ ID	Внутриклет	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACC

NO: 290	очный домен 4- 1BB (н. к.)	CTTCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCT GTTCATGCCGGTCCCAGAGGAGGAGGAAGGCGGCTGCGAA CTG
SEQ ID NO: 265	CD27 (а. к.)	QRRKYRSNKGESPVPEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRK PEPACSP
SEQ ID NO: 267	CD27 (н. к.)	Caacgaaggaaatatagatcaaacaaggagaaagtcctgt ggagcctgcagagccttgctcgttacagctgccccagggagg aggagggcagcaccatccccatccaggaggattaccgaaaa ccggagcctgcctgctcccc
SEQ ID NO: 260	CD3-дзета (а. к.)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
SEQ ID NO: 262	CD3-дзета (н. к.)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCGCGTACAA GCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGAC GAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGG GACCCTGAGATGGGGGAAAGCCGAGAAGGAACCCCTCA GGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGG AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGG GGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGC CACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGC CCCCTCGC
SEQ ID NO: 291	CD3-дзета (н. к.)	CGCGTGAAATTCAGCCGCAGCGCAGATGCTCCAGCCTACAA GCAGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTC GGAGAGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGG GACCCAGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCA AGAGGGCCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAG AAGCCTATAGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGA GGCAAAGGCCACGACGGACTGTACCAGGGACTCAGCACCGC CACCAAGGACACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGC CGCCTCGG
SEQ ID NO: 261	CD3-дзета (а. к.)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGR DPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRR GKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR
SEQ ID	CD3-дзета	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCGCGTACCA

NO: 263	(н. к.)	GCAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGAC GAAGAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGG GACCCTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAACCCCTCA GGAAGGCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGG AGGCCTACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGG GGCAAGGGGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGC CACCAAGGACACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGC CCCCTCGC
SEQ ID NO: 292	Линкер (а. к.)	GGGGS
SEQ ID NO: 293	Внеклеточн ый домен PD-1 (а. к.)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtgednatftcsfsntse sfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpgqdcfrvtqlpn grdfhmsvvrarrndsgtyl cgaislapkaqikeslraelr vterraevptahpspsprpagqfqlv
SEQ ID NO: 294	Внеклеточн ый домен PD-1 (н. к.)	Cccggatggtttctggactctccggatcgcccgtggaatcc cccaaccttctcaccggcactcttggttgactgagggcg ataatgcgaccttcacgtgctcgttctccaacacctccgaa tcattcgtgctgaactggtaccgcatgagcccgtaaacca gaccgacaagctcgccgcgtttccggaagatcggtcgcaac cgggacaggattgctcggttccgctgactcaactgccgaat ggcagagacttccacatgagcgtggtccgctagggcga cgactccgggacctacctgtgctgagccatctcgtggcgc ctaaggcccaatcaaagagagcttgagggccgaactgaga gtgaccgagcgcagagctgaggtgccaactgcacatccatc cccatcgctcggcctgcggggcagtttcagaccctggtc
SEQ ID NO: 295	CAR для PD-1 с сигнальной последоват ельностью (а. к.)	Malpvtalllplalllhaarppgwfldspdrpwnpptfspa llvvtgednatftcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaa fpedrsqpgqdcfrvtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtyl cgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpspsprpa gqfqlvtttpprptpaptiasqplslrpeacrpaagga vhtrglfacdiyiwaplagtcgvlllslvitlyckrgrkk llyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfeeeeeggcelrvkfs rsadapaykqqnqlynelnlgrreeydvldkrgrdpemg gkprrknpqeglynelqdkmaeayseigmkgerrrgkghd glyqglstatkdydalhmqalppr

SEQ ID NO: 296	CAR PD-1 к.)	для (н.	Atggccctccctgtcactgccctgcttctccccctcgact cctgctccacgccgctagaccaccggatggtttctggact ctccggatcgcccgtggaatccccaaccttctcaccggca ctcttggttgactgagggcgataatgcgaccttcacgtg ctcgttctccaacacctccgaatcattcgtgctgaactgg accgcatgagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgccg tttccggaagatcggctcgcaaccgggacaggattgtcgg ccgctgactcaactgccgaatggcagagacttccacatga gctggtccgctagggcgaacgactccgggacctacctg tgccgagccatctcgtggcgcttaaggcccaaatcaaaga gagcttgagggccgaactgagagtgaccgagcgcagagct aggtgccaaactgcacatccatccccatcgctcggcctg ggcagtttcagaccctggtcacgaccactccggcgccg cccaccgactccggcccaactatcgcgagccagccctgt cgctgagggccggaagcatgccgccctgccgcccggaggt gtgcatacccggggattggacttcgcatgcgacatctacat ttgggtcctctcgccggaacttggtggcgtgctccttctgt ccctgggtcatcacctgtactgcaagcggggtcggaaaaag cttctgtacattttcaagcagcccttcatgaggcccgtgca aaccaccaggaggaggacggttgctcctgccggttccccg aagaggaagaaggaggttgcgagctgcgctgaagtctcc cggagcgcgacgccccgcctataagcagggccagaacca gctgtacaacgaactgaacctgggacggcgggaagagtacg atgtgctggacaagcggcggccgggaccccgaaatgggc gggaagcctagaagaagaaccctcaggaaggcctgtataa cgagctgcagaaggacaagatggccgaggcctactccgaaa ttgggatgaaggagagcggcggaggggaaagggcacgac ggcctgtaccaaggactgtccaccgccaccaaggacacata cgatgccctgcacatgaggcccttccccctcgc
SEQ ID NO: 297	Линкер к.)	(а.	(Gly-Gly-Gly-Ser) _n , где n=1-10
SEQ ID NO: 215	Линкер к.)	(а.	(Gly ₄ Ser) ₄
SEQ ID NO: 216	Линкер к.)	(а.	(Gly ₄ Ser) ₃

SEQ ID NO: 297	Линкер (а. к.)	(Gly3Ser)
SEQ ID NO: 298	полиА (н. к.)	[a] ₅₀₋₅₀₀₀
SEQ ID NO: 299	CAR для PD1 (а. к.)	Pgwfldspdrpwnpptfspallvvttegdnatftcsfsntse sfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsqpqqdcrfrvtqlpn grdfhmsvvrarrndsgtylclgaislapkaqikeslraelr vterraevptahpspsprpagqfqtltvttppaprpptpapt iasqplslrpeacrpaaggavhtrgldfacdiyiwaplagt cgvlllslvitlyckrgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedg cscrfeeeeeggcelrvkfsrsadapaykqqnqlynelnl grreeydvlkrrgrdpemggkprrknpqeglynelqkdkm aeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdydalhmqa lppr
SEQ ID NO: 300	Внутриклет очный домен ICOS (а. к.)	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTL
SEQ ID NO: 301	Внутриклет очный домен ICOS (н. к.)	ACAAAAAGAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAACGG TGAATACATGTTTCATGAGAGCAGTGAACACAGCCAAAAAAT CCAGACTCACAGATGTGACCCTA
SEQ ID NO: 302	TM-домен ICOS (а. к.)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLD FACDFWLPIGCAAFVVVCILGCILICWL
SEQ ID NO: 303	TM-домен ICOS (н. к.)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCAC CATCGCGTCGCAGCCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCC GGCCAGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGAC TTCGCCTGTGATTTCTGGTTACCCATAGGATGTGCAGCCTT TGTTGTAGTCTGCATTTTGGGATGCATACTTATTTGTTGGC TT
SEQ ID NO: 304	Внутриклет очный домен CD28 (а. к.)	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS

SEQ ID NO: 305	Внутриклеточный домен CD28 (н. к.)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAA CATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATТАСС AGCCSTATGCCCCACCACGCGACTTTCGCAGCSTATCGCTCC
----------------	------------------------------------	--

Мишени

В настоящем изобретении предусмотрены клетки, например, иммунные эффекторнeе клетки (например, Т-клетки, NK-клетки), которые содержат или в любое время содержали молекулу gRNA или систему CRISPR, описанные в данном документе, которые дополнительно сконструированы таким образом, чтобы содержать один или несколько CAR, которые направляют иммунные эффекторнeе клетки на нежелательные клетки (например, раковые клетки). Это достигается с помощью антигенсвязывающего домена в CAR, который является специфичным в отношении антигена, ассоциированного с раком. Существует два класса антигенов, ассоциированных с раком (опухолевых антигенов), на которые можно нацеливаться с помощью CAR по настоящему изобретению: (1) антигены, ассоциированные с раком, которые экспрессируются на поверхности раковых клеток; и (2) антигены, ассоциированные с раком, которые сами по себе являются внутриклеточными, однако фрагмент такого антигена (пептида) презентуется на поверхности раковых клеток с помощью МНС (главного комплекса гистосовместимости).

В некоторых вариантах осуществления опухолевый антиген выбран из одного или нескольких из CD19; CD123; CD22; CD30; CD171; CS-1 (также называемого белком 1 подгруппы CD2, CRACC, SLAMF7, CD319 и 19A24); молекулы 1, подобной лектинам С-типа (CLL-1 или CLECL1); CD33; варианта III рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII); ганглиозида G2 (GD2); ганглиозида GD3 (aNeu5Ac(2-8)aNeu5Ac(2-3)bDGalp(1-4)bDGlcp(1-1)Cer); антигена созревания В-клеток (BCMA), являющегося представителем семейства рецепторов TNF; Tn-антигена ((Ag Tn) или (GalNAc α -Ser/Thr)); простатоспецифического мембранного антигена (PSMA); орфанного рецептора 1 типа рецепторной тирозинкиназы (ROR1); Fms-подобной тирозинкиназы 3 (FLT3); опухоль-ассоциированного гликопротеина 72 (TAG72); CD38; CD44v6; раково-эмбрионального антигена (CEA); молекулы адгезии эпителиальных клеток (EPCAM); B7H3 (CD276); KIT (CD117); альфа-2 субъединицы рецептора интерлейкина-13 (IL-13Ra2 или CD213A2); мезотелина; альфа субъединицы рецептора интерлейкина-11 (IL-11Ra); антигена стволовых клеток

предстательной железы (PSCA); сериновой протеазы 21 (тестизина или PRSS21); рецептора 2 фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR2); антигена Льюиса (Y); CD24; рецептора тромбоцитарного фактора роста бета-типа (PDGFR-бета); стадийспецифического эмбрионального антигена-4 (SSEA-4); CD20; рецептора фолиевой кислоты альфа; рецепторной тирозинпротеинкиназы ERBB2 (Her2/neu); мембрано-ассоциированного муцина 1 (MUC1); рецептора эпидермального фактора роста (EGFR); молекулы адгезии нервных клеток (NCAM); простазы; простатической кислой фосфатазы (PAP); мутантного фактора элонгации 2 (ELF2M); эфрина В2; белка активации фибробластов альфа (FAP); рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 (рецептора IGF-I), карбоангидразы IX (CAIX); субъединицы бета-типа 9 протеасомы (просомы, мультикаталитической протеазы) (LMP2); гликопротеина 100 (gp100); онкогенного слитого белка, состоящего из кластерного региона точечных разрывов (BCR) и гомолога 1 онкогена вируса лейкоза мышей Абельсона (Abl) (bcr-abl); тирозиназы; рецептора 2 эфрина А-типа (EphA2); фукозил-GM1; молекулы адгезии, представляющей собой сialiлированный антиген Льюиса (sLe); ганглиозида GM3 (aNeu5Ac(2-3)bdGalp(1-4)bdGlcsp(1-1)Cer); трансглутаминазы 5 (TGS5); высокомолекулярного антигена, ассоциированного с меланомой (HMWMAA); ганглиозида о-ацетил-GD2 (OAcGD2); рецептора фолиевой кислоты бета; опухолевого эндотелиального маркера 1 (TEM1/CD248); белка, родственного опухолевому эндотелиальному маркеру 7 (TEM7R); клаудина 6 (CLDN6); рецептора тиреотропного гормона (TSHR); представителя D группы 5 класса C рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR5D); белка, кодируемого открытой рамкой считывания 61 X-хромосомы (CXORF61); CD97; CD179a; киназы анапластической лимфомы (ALK); полисиаловой кислоты; плацентоспецифического белка 1 (PLAC1); гексасахаридной части гликоцерамида globoH (GloboH); дифференцировочного антигена молочной железы (NY-BR-1); уроплакина 2 (UPK2); клеточного рецептора 1 вируса гепатита А (HAVCR1); бета-3-адренорецептора (ADRB3); паннексина 3 (PANX3); рецептора 20, сопряженного с G-белком (GPR20); антигена локуса K9 комплекса лимфоцитарных антигенов 6 (LY6K); обонятельного рецептора 51E2 (OR51E2); белка, кодируемого альтернативной рамкой считывания гена TCR-гамма (TARP); белка опухоли Вильмса (WT1); раково-тестикулярного антигена 1 (NY-ESO-1); раково-тестикулярного антигена 2 (LAGE-1a); антигена 1, ассоциированного с меланомой (MAGE-A1); белка, кодируемого транслокационным вариантом 6 гена ETS, локализованным

в р-плече 12-й хромосомы (ETV6-AML); белка сперматозоидов 17 (SPA17); представителя 1A семейства X-антигенов (XAGE1); ангиопозтин-связывающего рецептора клеточной поверхности 2 (Tie 2); раково-тестикулярного антигена меланомы 1 (MAD-CT-1); раково-тестикулярного антигена меланомы 2 (MAD-CT-2); антигена 1, родственного Fos; опухолевого белка p53 (p53); мутантного белка p53; сурвивина; теломеразы; опухолевого антигена 1 карциномы предстательной железы (PSTA-1 или галектина 8), антигена меланомы 1, распознаваемого Т-клетками (MelanA или MART1); мутантного антигена саркомы крыс (Ras); теломеразной обратной транскриптазы человека (hTERT); антигена саркомы с точечными разрывами при транслокации; ингибитора белков апоптоза меланомы (ML-IAP); ERG (продукта слитого гена трансмембранной сериновой протеазы 2 (TMPRSS2) и ETS); N-ацетилглюкозаминилтрансферазы V (NA17); белка с парным box-доменом Pax-3 (PAX3); андрогенового рецептора; циклина B1; нейробластомного гомолога онкогена вируса миелоцитоматоза птиц v-мус (MYCN); представителя C семейства гомологов Ras (RhoC); белка 2, родственного тирозиназе (TRP-2); цитохрома P450 1B1 (CYP1B1); белка, подобного CCCTC-связывающему фактору (белку "цинковых пальцев") (BORIS или "брата регулятора импринтированных сайтов"), антигена плоскоклеточной карциномы 3, распознаваемого Т-клетками (SART3); белка с парным box-доменом Pax-5 (PAX5); проакрозин-связывающего белка sp32 (OY-TE51); лимфоцитоспецифической протеинтирозинкиназы (LCK); якорного белка 4 киназы A (AKAP-4); антигена 2 синовиальной саркомы с точечным разрывом в X-хромосоме (SSX2); рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE-1); почечного убиквитарного белка 1 (RU1); почечного убиквитарного белка 2 (RU2); легумаина; E6 вируса папилломы человека (HPV E6); E7 вируса папилломы человека (HPV E7); кишечной карбоксилэстеразы; мутантного белка теплового шока 70-2 (mut hsp70-2); CD79a; CD79b; CD72; иммуноглобулиноподобного рецептора 1, ассоциированного с лейкоцитами (LAIR1); рецептора Fc-фрагмента IgA (FCAR или CD89); представителя 2 подсемейства A лейкоцитарных иммуноглобулиноподобных рецепторов (LILRA2); представителя f семейства белков, подобных молекулам CD300 (CD300LF); представителя A семейства 12 лектиновых доменов C-типа (CLEC12A); антигена 2 стромальных клеток костного мозга (BST2); белка 2, подобного муциноподобному рецептору гормона, содержащему EGF-подобный модуль (EMR2); лимфоцитарного антигена 75 (LY75); глипикана-3 (GPC3); антигена 5, подобного Fc-рецептору (FCRL5); и

полипептида 1, подобного иммуноглобулину лямбда (IGLL1).

CAR, описанный в данном документе, может содержать антигенсвязывающий домен (например, антитело или фрагмент антитела, TCR или фрагмент TCR), который связывается с антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли, (например, антигеном, обеспечивающим поддержание опухоли, описанным в данном документе). В некоторых вариантах осуществления антиген, обеспечивающий поддержание опухоли, представляет собой антиген, присутствующий на стромальной клетке или супрессорной клетке миелоидного происхождения (MDSC). Стромальные клетки могут секретировать факторы роста для обеспечения деления клеток в микроокружении. Клетки MDSC могут подавлять пролиферацию и активацию Т-клеток. Не ограничиваясь теорией, в некоторых вариантах осуществления CAR-экспрессирующие клетки разрушают клетки, обеспечивающие поддержание опухоли, тем самым опосредованно подавляя рост или выживаемость опухоли.

В вариантах осуществления антиген, экспрессируемый стромальными клетками, выбран из одного или нескольких из антигена 2, экспрессируемого стромальными клетками костного мозга (BST2), белка активации фибробластов (FAP) и тенасцина. В одном варианте осуществления FAP-специфическое антитело представляет собой сибротузумаб, конкурирует с ним за связывание или содержит такие же CDR. В вариантах осуществления антиген, экспрессируемый MDSC, выбран из одного или нескольких из CD33, CD11b, C14, CD15 и CD66b. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления антиген, обеспечивающий поддержание опухоли, выбран из одного или нескольких из антигена 2, экспрессируемого стромальными клетками костного мозга (BST2), белка активации фибробластов (FAP) или тенасцина, CD33, CD11b, C14, CD15 и CD66b.

Структуры антигенсвязывающего домена

В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен кодируемой молекулы CAR содержит антитело, фрагмент антитела, scFv, Fv, Fab, (Fab')₂, однодоменное антитело (SDAB), VH- или VL-домен, VHH-домен верблюдовых или бифункциональное (например, биспецифическое) гибридное антитело (например, Lanzavecchia et al., Eur. J. Immunol. 17, 105 (1987)).

В некоторых случаях scFv можно получить в соответствии со способом, известным из уровня техники (см., например, Bird et al., (1988) Science 242:423-426 и Huston et al., (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883). Молекулы scFv можно получить путем

связывания VH- и VL-областей друг с другом с помощью гибких полипептидных линкеров. Молекулы scFv содержат линкер (например, линкер Ser-Gly) с оптимизированной длиной и/или аминокислотным составом. Длина линкера может сильно влиять на укладку и взаимодействие переменных областей scFv. В действительности, если используют короткий полипептидный линкер (например, длиной 5-10 аминокислот), то предотвращается укладка внутри одной цепи. Межцепочечная укладка также необходима для объединения двух переменных областей вместе с образованием функционального эпитопсвязывающего участка. Примеры ориентации и размера линкеров см., например, в Hollinger et al. 1993 Proc Natl Acad. Sci. U.S.A. 90:6444-6448, публикациях заявок на патент США №№ 2005/0100543, 2005/0175606, 2007/0014794 и публикациях согласно РСТ №№ WO2006/020258 и WO2007/024715, включенных в данный документ посредством ссылки.

scFv может содержать линкер из по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 или больше аминокислотных остатков между его VL- и VH-областями. Линкерная последовательность может содержать любую встречающуюся в природе аминокислоту. В некоторых вариантах осуществления линкерная последовательность содержит аминокислоты глицин и серин. В другом варианте осуществления линкерная последовательность содержит группы глициновых и сериновых повторов, таких как $(Gly_4Ser)_n$, где n представляет собой положительное целое число, равное 1 или больше (SEQ ID NO: 217). В одном варианте осуществления линкер может представлять собой $(Gly_4Ser)_4$ (SEQ ID NO: 215) или $(Gly_4Ser)_3$ (SEQ ID NO: 216). При изменении длины линкера может сохраняться или усиливаться активность, что приводит к улучшению эффективности в исследованиях активности.

В другом аспекте антигенсвязывающий домен представляет собой T-клеточный рецептор ("TCR") или его фрагмент, например, одноцепочечный TCR (scTCR). Способы получения таких TCR известны из уровня техники. См., например, Willemsen RA et al, Gene Therapy 7: 1369-1377 (2000); Zhang T et al, Cancer Gene Ther 11: 487-496 (2004); Aggen et al, Gene Ther. 19(4):365-74 (2012) (литературные источники включены в данный документ во всей своей полноте). Например, может быть сконструирован scTCR, который содержит гены $V\alpha$ и $V\beta$ из клона T-клеток, связанные с помощью линкера (например, гибкого пептида). Этот подход является весьма пригодным для

ассоциированной с раком мишени, которая сама является внутриклеточной, однако фрагмент такого антигена (пептида) презентуется на поверхности раковых клеток с помощью МНС.

В определенных вариантах осуществления кодируемый антигенсвязывающий домен характеризуется аффинностью связывания с КD, составляющей от 10^{-4} М до 10^{-8} М.

В одном варианте осуществления кодируемая молекула CAR содержит антигенсвязывающий домен, который характеризуется аффинностью связывания с КD в отношении антигена-мишени, составляющей от 10^{-4} М до 10^{-8} М, например, от 10^{-5} М до 10^{-7} М, например, 10^{-6} М или 10^{-7} М. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен характеризуется аффинностью связывания, в по меньшей мере пять раз, 10 раз, 20 раз, 30 раз, 50 раз, 100 раз или 1000 раз меньшей, чем у эталонного антитела, например, антитела, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления кодируемый антигенсвязывающий домен характеризуется аффинностью связывания, в по меньшей мере 5 раз меньшей, чем у эталонного антитела (например, антитела, из которого получен антигенсвязывающий домен). В одном аспекте такие фрагменты антитела являются функциональными в том смысле, что они обеспечивают биологический ответ, который может включать без ограничения активацию иммунного ответа, подавление начала передачи сигнала от их антигена-мишени, подавление активности киназы и т. п., как будет понятно специалисту в данной области техники.

В одном аспекте антигенсвязывающий домен CAR представляет собой scFv-фрагмент антитела, который является гуманизированным по сравнению с мышинной последовательностью scFv, из которой он получен.

В одном аспекте антигенсвязывающий домен CAR по настоящему изобретению (например, scFv) кодируется молекулой нуклеиновой кислоты, последовательность которой была кодон-оптимизирована для экспрессии в клетке млекопитающего. В одном аспекте целая конструкция CAR по настоящему изобретению кодируется молекулой нуклеиновой кислоты, целая последовательность которой была кодон-оптимизирована для экспрессии в клетке млекопитающего. Оптимизация кодонов относится к обнаружению того, что частота встречаемости синонимичных кодонов (т. е. кодонов, кодирующих одну и ту же аминокислоту) в кодирующей ДНК смещена у разных видов. Такая вырожденность кодонов обеспечивает возможность кодирования идентичного полипептида различными нуклеотидными

последовательностями. Из уровня техники известны различные способы оптимизации кодонов, и они включают, например, способы, раскрытые по меньшей мере в патентах США №№ 5786464 и 6114148.

Антигенсвязывающие домены (и таргетные антигены)

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD19 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, CAR, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных, например, в публикации согласно PCT WO 2012/079000; публикации согласно PCT WO 2014/153270; Kochenderfer, J.N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010); публикации согласно PCT WO 2014/031687; Vejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995 или патенте США № 7446190.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для мезотелина представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2015/090230. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для мезотелина представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO1997/025068, WO1999/028471, WO2005/014652, WO2006/099141, WO2009/045957, WO2009/068204, WO2013/142034, WO2013/040557 или WO2013/063419. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для мезотелина представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2015/090230.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD123 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2014/130635. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD123 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в публикации согласно PCT WO2014/138805, WO2014/138819, WO2013/173820, WO2014/144622, WO2001/66139, WO2010/126066, WO2014/144622 или US2009/0252742. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD123 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/028896.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для

EGFRvIII представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных, например, в WO/2014/130657.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD22 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в Haso et al., Blood, 121(7): 1165-1174 (2013); Wayne et al., Clin Cancer Res 16(6): 1894-1903 (2010); Kato et al., Leuk Res 37(1):83-88 (2013); Creative BioMart (creativebiomart.net): MOM-18047-S(P).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CS-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, элотузумаба (BMS), см., например, Tai et al., 2008, Blood 112(4):1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110(5):1656-63.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLL-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, доступных от R&D, ebiosciences, Abcam, например, PE-CLL1-hu с кат. № 353604 (BioLegend) и PE-CLL1 (CLEC12A) с кат. № 562566 (BD). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLL-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/014535.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD33 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Bross et al., Clin Cancer Res 7(6):1490-1496 (2001) (гемтузумаб-озогамицин, hP67.6), Caron et al., Cancer Res 52(24):6761-6767 (1992) (линтузумаб, HuM195), Lapusan et al., Invest New Drugs 30(3):1121-1131 (2012) (AVE9633), Aigner et al., Leukemia 27(5): 1107-1115 (2013) (AMG330, CD33 BiTE), Dutour et al., Adv hematol 2012:683065 (2012), и Pizzitola et al., Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62 (2014). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD33 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/014576.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Mujoo et al., Cancer Res. 47(4):1098-1104 (1987); Cheung et al., Cancer Res 45(6):2642-2649 (1985), Cheung et al., J Clin Oncol 5(9):1430-1440 (1987), Cheung et al., J Clin Oncol 16(9):3053-3060 (1998), Handgretinger et al., Cancer Immunol Immunother 35(3):199-204 (1992). В некоторых

вариантах осуществления антигенсвязывающий домен для GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть антитела, выбранного из mAb 14.18, 14G2a, ch14.18, hu14.18, 3F8, hu3F8, 3G6, 8B6, 60C3, 10B8, ME36.1 и 8H9, см., например, WO2012033885, WO2013040371, WO2013192294, WO2013061273, WO2013123061, WO2013074916 и WO201385552. В некоторых вариантах осуществления антигенсвязывающий домен для GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть антитела, описанного в публикации заявки на патент США № 20100150910 или публикации согласно РСТ № WO 2011160119.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для ВСМА представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в WO2012163805, WO200112812 и WO2003062401. В одном варианте осуществления, антигенсвязывающий домен для ВСМА представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, антигенсвязывающего фрагмента или CAR, описанных в WO/2016/014565.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Tn-антигена представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US 8440798, Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061 (2010) и Stone et al., OncoImmunology 1(6):863-873 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PSMA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Parker et al., Protein Expr Purif 89(2):136-145 (2013), US 20110268656 (J591 ScFv); Frigerio et al., European J. Cancer 49(9):2223-2232 (2013) (scFvD2B); WO 2006125481 (mAb 3/A12, 3/E7 и 3/F11), и одноцепочечные фрагменты антител (scFv A5 и D7).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для ROR1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в Hudecek et al., Clin Cancer Res 19(12):3153-3164 (2013); WO 2011159847 и US20130101607.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FLT3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в WO2011076922, US5777084, EP0754230, US20090297529 и нескольких коммерческих каталогах антител (R&D, Ebiosciences, Abcam).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TAG72 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR,

антитела, описанного, например, в Hombach et al., *Gastroenterology* 113(4):1163-1170 (1997); и ab691 от Abcam.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FAP представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Ostermann et al., *Clinical Cancer Research* 14:4584-4592 (2008) (FAP5), публикации заявки на патент США № 2009/0304718; сибротузумаба (см., например, Hofheinz et al., *Oncology Research and Treatment* 26(1), 2003); и Tran et al., *J Exp Med* 210(6):1125-1135 (2013).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD38 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, даратумумаба (см., например, Groen et al., *Blood* 116(21):1261-1262 (2010); MOR202 (см., например, US 8263746); или антител, описанных в US 8362211.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD44v6 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Casucci et al., *Blood* 122(20):3461-3472 (2013).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CEA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Chmielewski et al., *Gastroenterology* 143(4):1095-1107 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EP3AM представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, выбранного из MT110, биспецифического Ab к EP3AM-CD3 (см., например, clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596); эдрекломаба; 3622W94; ING-1 и адекватумумаба (MT201).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PRSS21 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного в патенте США № 8080650.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для B7H3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MGA271 (Macrogenics).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для KIT представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в US7915391, US20120288506 и нескольких коммерческих каталогах антител.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IL-13Ra2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в WO2008/146911,

WO2004087758, нескольких коммерческих каталогах антител и WO2004087758.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD30 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US7090843 B1 и EP0805871.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GD3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US7253263; US 8207308; US 20120276046; EP1013761; WO2005035577 и US6437098.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD171 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Hong et al., J Immunother 37(2):93-104 (2014).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IL-11Ra представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, доступного от Abcam (кат. № ab55262) или Novus Biologicals (кат. № EPR5446). В другом варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IL-11Ra представляет собой пептид, см., например, Huang et al., Cancer Res 72(1):271-281 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PSCA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Morgenroth et al., Prostate 67(10):1121-1131 (2007) (scFv 7F5); Nejatollahi et al., J of Oncology 2013(2013), ID статьи 839831 (scFv C5-II); и публикации заявки на патент США № 20090311181.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для VEGFR2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Chinnasamy et al., J Clin Invest 120(11):3953-3968 (2010).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Y системы Льюис представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Kelly et al., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423 (2008) (Ab hu3S193 (scFvs)); Dolezal et al., Protein Engineering 16(1):47-56 (2003) (NC10 scFv).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD24 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Maliar et al., Gastroenterology 143(5):1375-1384 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для

PDGFR-бета представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела ab32570 от Abcam.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для SSEA-4 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MC813 (Cell Signaling) или других коммерчески доступных антител.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD20 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела ритуксимаба, офатумумаба, окрелизумаба, вельтузумаба или GA101.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для рецептора фолиевой кислоты альфа представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела IMG853 или антитела, описанного в US20120009181; US4851332, LK26: US5952484.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для ERBB2 (Her2/neu) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела трастузумаба или пертузумаба.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MUC1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела SAR566658.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EGFR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела цетуксимаба, панитумумаба, залутумумаба, нимотузумаба или матузумаба.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для NCAM представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, клона антитела 2-2B: MAB5324 (EMD Millipore).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для эфрина B2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для рецептора IGF-I представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US8344112 B2; EP2322550 A1; WO 2006/138315 или PCT/US2006/022995.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CAIX представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела клона 303123 (R&D Systems).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LMP2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR,

антитела, описанного, например, в US7410640 или US20050129701.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для gp100 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела HMB45, NK1/бета-В или антитела, описанного в WO2013165940 или US20130295007.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для тирозиназы представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US5843674 или US19950504048.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EphA2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111 (2014).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GD3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US7253263; US 8207308; US 20120276046; EP1013761 A3; 20120276046; WO2005035577 или US6437098.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для фукозил-GM1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US20100297138 или WO2007/067992.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для sLe представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела G193 (для антигена Y системы Льюис), см. Scott AM et al, Cancer Res 60: 3254-61 (2000), также описанного в Neeson et al, J Immunol May 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177.10.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GM3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела CA 2523449 (mAb 14F7).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для HMWMAA представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Kmiecik et al., Oncoimmunology 3(1):e27185 (2014) (PMID: 24575382) (mAb9.2.27); US6528481; WO2010033866 или US 20140004124.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для о-ацетил-GD2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 8B6.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TEM1/CD248 представляет собой антигенсвязывающую часть, например,

CDR, антитела, описанного, например, в Marty et al., *Cancer Lett* 235(2):298-308 (2006); Zhao et al., *J Immunol Methods* 363(2):221-232 (2011).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLDN6 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела IMAB027 (Ganymed Pharmaceuticals), см., например, clinicaltrials.gov/show/NCT02054351.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TSHR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в US8603466, US8501415 или US8309693.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GPRC5D представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела FAB6300A (R&D Systems) или LS-A4180 (Lifespan Biosciences).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD97 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, антитела, описанного, например, в US6846911; de Groot et al., *J. Immunol.* 183(6):4127-4134 (2009); или антитела от R&D: MAB3734.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для ALK представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Mino-Kenudson et al., *Clin Cancer Res* 16(5):1561-1571 (2010).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для полисиаловой кислоты представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Nagae et al., *J Biol Chem* 288(47):33784-33796 (2013).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для PLAC1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Ghods et al., *Biotechnol Appl Biochem* 2013 doi:10.1002/bab.1177.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GloboN представляет собой антигенсвязывающую часть антитела VK9 или антитела, описанного, например, в Kudryashov V et al., *Glycoconj J.*15(3):243-9 (1998), Lou et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 111(7):2482-2487 (2014); MBr1: Bremer E-G et al. *J Biol Chem* 259:14773-14777 (1984).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для NY-BR-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Jager et al., *Appl*

Immunohistochem Mol Morphol 15(1):77-83 (2007).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для WT-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Dao et al., Sci Transl Med 5(176):176ra33 (2013) или WO2012/135854.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MAGE-A1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Willemsen et al., J Immunol 174(12):7853-7858 (2005) (TCR-подобного scFv).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для белка 17 сперматозоидов представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Song et al., Target Oncol 2013 Aug 14 (PMID: 23943313); Song et al., Med Oncol 29(4):2923-2931 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Tie 2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела AB33 (Cell Signaling Technology).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MAD-CT-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в PMID: 2450952; US7635753.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для Fos-родственного антигена 1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 12F9 (Novus Biologicals).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для MelanA/MART1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного в EP2514766 A2 или US 7749719.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для антигенов саркомы с точечными разрывами при транслокации представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Luo et al, EMBO Mol. Med. 4(6):453-461 (2012).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для TRP-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Wang et al, J Exp Med. 184(6):2207-16 (1996).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CYP1B1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела, описанного, например, в Maesker et al, Blood 102 (9): 3287-3294 (2003).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для

RAGE-1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела MAB5328 (EMD Millipore).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для обратной транскриптазы, представляющей собой теломеразу человека, представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела с № по кат. LS-B95-100 (Lifespan Biosciences)

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для кишечной карбоксилэстеразы представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела 4F12 с № по кат. LS-B6190-50 (Lifespan Biosciences).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для mut hsp70-2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела от Lifespan Biosciences с № по кат. LS-C133261-100 (Lifespan Biosciences).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD79a представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела [HM47/A9], представляющего собой антитело к CD79a (ab3121), доступного от Abcam; антитела № 3351, представляющего собой антитело к CD79A, доступного от Cell Signalling Technology; или антитела HPA017748, представляющего собой антитело к CD79A, продуцируемого у кролика, доступного от Sigma Aldrich.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD79b представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела полатузумаба ведотина, представляющего собой антитело к CD79b, описанного в Dornan et al., "Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma" Blood. 2009 Sep 24;114(13):2721-9. doi: 10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul 24, или биспецифического антитела к CD79b/CD3, описанного в "4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies" Abstracts of 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9 2014.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD72 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела J3-109, описанного в Myers and Uckun, "An anti-CD72 immunotoxin against therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia." Leuk Lymphoma. 1995 Jun;18(1-2):119-22, или антитела к CD72 (10D6.8.1, mIgG1), описанного в Polson et al., "Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Non-Hodgkin's

Lymphoma: Target and Linker-Drug Selection" Cancer Res March 15, 2009 69; 2358.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LAIR1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела ANT-301, представляющего собой антитело к LAIR1, доступного от ProSpec; или антитела к CD305 (LAIR1) человека, доступного от BioLegend.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FCAR представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела к CD89/антитела к FCAR (№ по кат. 10414-H08H), доступного от Sino Biological Inc.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LILRA2 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела к LILRA2 (M17), клона 3C7, доступного от Abnova, или моноклонального антитела мыши к LILRA2 (2D7), доступного от Lifespan Biosciences.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD300LF представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к CMRF35-подобной молекуле 1 [UP-D2], доступного от BioLegend, или моноклонального антитела крысы к CMRF35-подобной молекуле 1 [234903], доступного от R&D Systems.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CLEC12A представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, scFv-антитела в формате биспецифического активатора, привлекающего Т-клетки (BiTE), и ADC, описанных в Noordhuis et al., "Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1xCD3 BiTE Antibody" 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2011, и MCLA-117 (Merus).

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для BST2 (также называемого CD317) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к CD317 [3H4], доступного от Antibodies-Online, или моноклонального антитела мыши к CD317 [696739], доступного от R&D Systems.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для EMR2 (также называемого CD312) представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к CD312 [LS-B8033], доступного от LifeSpan Biosciences, или

моноклонального антитела мыши к CD312 [494025], доступного от R&D Systems.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для LY75 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к лимфоцитарному антигену 75 [HD30], доступного от EMD Millipore, или моноклонального антитела мыши к лимфоцитарному антигену 75 [A15797], доступного от Life Technologies.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для GPC3 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела hGC33, описанного в Nakano K, Ishiguro T, Konishi H, et al. Generation of a humanized anti-glypican 3 antibody by CDR grafting and stability optimization. *Anticancer Drugs*. 2010 Nov;21(10):907-916, или MDX-1414, HN3 или YP7, все три из которых описаны в Feng et al., "Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer." *FEBS Lett*. 2014 Jan 21;588(2):377-82.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для FCRL5 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела к FcRL5, описанного в Elkins et al., "FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma" *Mol Cancer Ther*. 2012 Oct;11(10):2222-32. В одном варианте осуществления, антигенсвязывающий домен для FCRL5 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, антитела к FcRL5, описанного, например, в WO2001/038490, WO/2005/117986, WO2006/039238, WO2006/076691, WO2010/114940, WO2010/120561 или WO2014/210064.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для IGLL1 представляет собой антигенсвязывающую часть, например, CDR, моноклонального антитела мыши к полипептиду 1, подобному иммуноглобулину лямбда [AT1G4], доступного от LifeSpan Biosciences, моноклонального антитела мыши к полипептиду 1, подобному иммуноглобулину лямбда [HSL11], доступного от BioLegend.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен содержит одну, две, три (например, все три) CDR тяжелой цепи, CDR1 HC, CDR2 HC и CDR3 HC, из антитела, указанного выше, и/или одну, две, три (например, все три) CDR легкой цепи, CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC, из антитела, указанного выше. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен содержит переменную область тяжелой цепи и/или переменную область легкой цепи антитела, указанного выше.

В другом аспекте антигенсвязывающий домен предусматривает гуманизованное антитело или фрагмент антитела. В некоторых аспектах антитело, отличное от человеческого, является гуманизованным, если конкретные последовательности или области антитела модифицированы для увеличения сходства с антителом, естественным образом вырабатываемым у человека, или его фрагментом. В одном аспекте антигенсвязывающий домен является гуманизованным.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен CAR, например, CAR, экспрессируемого клеткой по настоящему изобретению, связывается с CD19. CD19 обнаруживается на В-клетках во время дифференцировки линии от стадии про/пре-В-клеток до стадии терминально дифференцированных плазматических клеток. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой scFv-домен мыши, который связывается с CD19 человека, например, антигенсвязывающий домен CTL019 (например, SEQ ID NO: 218). В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой гуманизованное антитело или фрагмент антитела, например, scFv-домен, полученный из scFv CTL019 мыши. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой антитело человека или фрагмент антитела, которые связываются с CD19 человека. Иллюстративные scFv-домены (и их последовательности, например, CDR, последовательности VL и VH), которые связываются с CD19, представлены в таблице 12а. Последовательности scFv-домена, представленные в таблице 12, включают переменную область легкой цепи (VL) и переменную область тяжелой цепи (VH). VL и VH присоединены с помощью линкера, содержащих последовательность GGGSGGGSGGGGS (SEQ ID NO: 216), например, в следующей ориентации: VL-линкер-VH.

Таблица 12а. Антигенсвязывающие домены, которые связывают CD19

Антиген	Название	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
CD19	muCTL019	DIQMTQTTSSLSASLGDRVITISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTV KLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFC QQGNTLPYTFGGGTKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPG LVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGLVIWGS ETTYNSALKSRLTIKDNSKSKVFLKMNSLQTDITAIYYCAKH YYGGSYAMDYWGQTSVTVSS	218
CD19	huscFv1	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAP RLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGGGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPG	219

		LVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGS ETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSS	
CD19	huscF v2	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAP RLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQESGPG LVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGS ETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSS	220
CD19	huscF v3	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTA DTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAV YFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	221
CD19	huscF v4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTA DTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAV YFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	222
CD19	huscF v5	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAP RLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSS	223
CD19	huscF v6	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAP RLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSS	224
CD19	huscF v7	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTA DTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQ EDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	225
CD19	huscF v8	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTA DTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQ EDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	226
CD19	huscF v9	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAP RLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSSQVQLQ ESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIG VIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVY YCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSS	227
CD19	Hu scFv1	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKG LEWIGVIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTA DTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQ EDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	228

	0	DTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQP EDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	
CD19	Hu scFv1 1	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAP RLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESGPG LVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGS ETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKH YYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSS	229
CD19	Hu scFv1 2	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGK LEWIGVIWGETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTA DTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGG GGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAV YFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	230

Последовательности CDR scFv-доменов из доменов, связывающихся с антигеном CD19, представленных в таблице 12а, показаны в таблице 12b для переменных доменов тяжелой цепи и в таблице 12с для переменных доменов легкой цепи. "ID" обозначает соответствующий SEQ ID NO для каждой CDR.

Таблица 12b. CDR переменных доменов тяжелой цепи

Описание	FW	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
Мышиный_CART19		GVSLPDYG VS	306	VIWGSETTYNSA LKS	307	HYYYGGSYAMDY	231
Гуманизированный CART19 а	VH 4	GVSLPDYG VS	306	VIWGSETTYNSA LKS	308	HYYYGGSYAMDY	231
Гуманизированный CART19 б	VH 4	GVSLPDYG VS	306	VIWGSETTYNSA LKS	309	HYYYGGSYAMDY	231
Гуманизированный CART19 с	VH 4	GVSLPDYG VS	306	VIWGSETTYNSA LKS	310	HYYYGGSYAMDY	231

Таблица 12с. CDR переменного домена легкой цепи

Описание	FW	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
Мышиный_CART19		RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
Гуманизированный CART19 а	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
Гуманизированный CART19 б	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
Гуманизированный CART19 с	VK3	RASQDISKYLN	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен

предусматривает антитело к CD19 или его фрагмент, например, scFv. Например, антигенсвязывающий домен содержит переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, приведенные в таблице 12d. Линкерная последовательность, соединяющая переменную область тяжелой цепи и переменную область легкой цепи, может представлять собой любую из линкерных последовательностей, описанных в данном документе, или альтернативно может представлять собой GSTSGSGKPGSGEGSTKG (SEQ ID NO: 233). Переменная область легкой цепи и переменная область тяжелой цепи scFv могут находиться, например, в любой из следующих ориентаций: переменная область легкой цепи-линкер-переменная область тяжелой цепи или переменная область тяжелой цепи-линкер-переменная область легкой цепи.

Таблица 12d. Дополнительные CD19-связывающие домены антитела

Название Ab	Последовательность VH	Последовательность VL
SJ25- C1	QVQLLES GAELV R P G S S V K I S C K A S G Y A F S S Y W M N W V K Q R P G Q G L E W I G Q I Y P G D G D T N Y N G K F K G Q A T L T A D K S S S T A Y M Q L S G L T S E D S A V Y S C A R K T I S S V V D F Y F D Y W G Q G T T V T (SEQ ID NO: 234)	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFTLTITNVQSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS (SEQ ID NO: 235)
	Последовательность ScFv	
SJ25- C1 scFv	QVQLLES GAELV R P G S S V K I S C K A S G Y A F S S Y W M N W V K Q R P G Q G L E W I G Q I Y P G D G D T N Y N G K F K G Q A T L T A D K S S S T A Y M Q L S G L T S E D S A V Y S C A R K T I S S V V D F Y F D Y W G Q G T T V T G S T S G S G K P G S G E G S T K G E L V L T Q S P K F M S T S V G D R V S V T C K A S Q N V G T N V A W Y Q Q K P G Q S P K P L I Y S A T Y R N S G V P D R F T G S G S G T D F T L T I T N V Q S K D L A D Y F Y F C Q Y N R Y P Y T S G G G T K L E I K R R S (SEQ ID NO: 236)	

В одном варианте осуществления CD19-связывающий домен содержит одну или несколько (например, все три) из области 1, определяющей комплементарность, легкой цепи (CDR1 LC), области 2, определяющей комплементарность, легкой цепи (CDR2 LC) и области 3, определяющей комплементарность, легкой цепи (CDR3 LC) CD19-связывающего домена, описанного в данном документе, например, представленного в таблице 12a или 15, и/или одну или несколько (например, все три) из области 1, определяющей комплементарность, тяжелой цепи (CDR1 HC), области 2, определяющей комплементарность, тяжелой цепи (CDR2 HC) и области 3, определяющей комплементарность, тяжелой цепи (CDR3 HC) CD19-связывающего домена, описанного в данном документе, например, представленного в таблице 12a или 16. В одном варианте осуществления CD19-

связывающий домен содержит одну, две или все из CDR1 LC, CDR2 LC и CDR3 LC с любыми аминокислотными последовательностями, представленными в таблице 12с, включенной в данный документ посредством ссылки; и одну, две или все из CDR1 HC, CDR2 HC и CDR3 HC с любыми аминокислотными последовательностями, представленными в таблице 12b.

Для конструирования CAR в соответствии с настоящим изобретением можно применять любой известный в данной области CAR для CD19, например, антигенсвязывающий домен для CD19 из любого известного CAR для CD19. Например, CAR для CD19, LG-740, описан в патенте США № 8399645; патенте США № 7446190; Xu et al., *Leuk Lymphoma*. 2013 54(2):255-260(2012); Cruz et al., *Blood* 122(17):2965-2973 (2013); Brentjens et al., *Blood*, 118(18):4817-4828 (2011); Kochenderfer et al., *Blood* 116(20):4099-102 (2010); Kochenderfer et al., *Blood* 122 (25):4129-39 (2013) и 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abst 10. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен для CD19 представляет собой антигенсвязывающую часть, например CDR, CAR, антитела или его антигенсвязывающего фрагмента, описанных, например, в публикации согласно PCT WO 2012/079000; публикации согласно PCT WO 2014/153270; Kochenderfer, J.N. et al., *J. Immunother.* 32 (7), 689-702 (2009); Kochenderfer, J.N., et al., *Blood*, 116 (20), 4099-4102 (2010); публикации согласно PCT WO 2014/031687; Wejsek, *Cancer Research*, 55, 2346-2351, 1995 или патенте США № 7446190.

В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен CAR, например, CAR, экспрессируемого клеткой по настоящему изобретению, связывается с ВСМА. ВСМА обнаруживается преимущественно в зрелых В-лимфоцитах. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой scFv-домен мыши, который связывается с ВСМА человека. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой гуманизированное антитело или фрагмент антитела, например, scFv-домен, который связывается с ВСМА человека. В одном варианте осуществления антигенсвязывающий домен представляет собой антитело человека или фрагмент антитела, которые связываются с ВСМА человека. В вариантах осуществления иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2012/0163805 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах

осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2016/014565 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2014/122144 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением молекул CAR и/или последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2016/014789 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением молекул CAR и/или последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2014/089335 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте). В вариантах осуществления дополнительные иллюстративные конструкции CAR для ВСМА получают с применением молекул CAR и/или последовательностей VH и VL из публикации согласно PCT WO2014/140248 (содержание которой включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте).

В соответствии с настоящим изобретением можно применять любой известный CAR для ВСМА, например, антигенсвязывающий домен для ВСМА из любого известного из уровня техники CAR для ВСМА. Например, те, что описаны в данном документе.

Иллюстративные молекулы CAR

В одном аспекте CAR, например, CAR, экспрессируемый клеткой по настоящему изобретению, предусматривает молекулу CAR, содержащую антигенсвязывающий домен, который связывается с В-клеточным антигеном, например, описанным в данном документе, таким как CD19 или ВСМА.

В одном варианте осуществления CAR предусматривает молекулу CAR, содержащую антигенсвязывающий домен для CD19 (например, антитело мыши, человека или гуманизированное антитело или фрагмент антитела, которые специфично связываются с CD19), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен и/или первичный сигнальный домен).

Иллюстративные молекулы CAR, описанные в данном документе,

представлены в таблице 12е. Молекулы CAR в таблице 12е содержат антигенсвязывающий домен для CD19, например, с аминокислотной последовательностью любого антигенсвязывающего домена для CD19, представленного в таблице 12а.

Таблица 12е. Иллюстративные молекулы CAR для CD19

Антиген	Название	Аминокислотная последовательность	SEQ ID NO:
CD19	CTL019	MALPVTALLLPLALLLHAARPDIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRGLEWLVGIWGSETTYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDETAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTVVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	237
CD19	CAR 1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTTLTISSLOPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	238
CD19	CAR 2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTTLTISSLOPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLVTVSSTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	239
CD19	CAR 3	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLVTVSSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTTLTISSLOPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD	240

		IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALP PR	
CD19	CAR 4	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRV TISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQDISKYNLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSG SGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNLN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALP PR	241
CD19	CAR 5	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC RASQDISKYNLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGG SGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKD NSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLV TVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	242
CD19	CAR 6	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSC RASQDISKYNLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGG SGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVS LPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKD NSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLV TVSSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	243
CD19	CAR 7	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCT VSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRV TISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTTLTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSP GERATLSCRASQDISKYNLWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIP ARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTK LEIKTTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGL DFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLLYIFKQPF MRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR	244

CD19	CAR 8	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNOLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR	245
CD19	CAR 9	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNOLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR	246
CD19	CAR 10	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNOLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR	247
CD19	CAR 11	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNOLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPPR	248
CD19	CAR 12	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKNQ	249

	VSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSST TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQONQLYN ELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR	
--	---	--

В одном аспекте CAR, например, CAR, экспрессируемый клеткой по настоящему изобретению, предусматривает молекулу CAR, содержащую антигенсвязывающий домен, который связывается с ВСМА, например, содержит антигенсвязывающий домен для ВСМА (например, антитело мыши, человека, или гуманизированное антитело, или фрагмент антитела, которые специфически связываются с ВСМА, например, ВСМА человека), трансмембранный домен и внутриклеточный сигнальный домен (например, внутриклеточный сигнальный домен, содержащий костимулирующий домен и/или первичный сигнальный домен).

Иллюстративные молекулы CAR для молекулы CAR, описанного в данном документе, представлены в таблице 1 WO2016/014565, которая включена в данный документ посредством ссылки.

Трансмембранные домены

Что касается трансмембранного домена, в различных вариантах осуществления CAR можно разработать так, чтобы он содержал трансмембранный домен, присоединенный к внеклеточному домену CAR. Трансмембранный домен может содержать одну или несколько дополнительных аминокислот, прилегающих к трансмембранной области, например, одну или несколько аминокислот, относящихся к внеклеточной области белка, из которого получен трансмембранный домен (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и до 15 аминокислот внеклеточной области), и/или одну или несколько дополнительных аминокислот, относящихся к внутриклеточной области белка, из которого получен трансмембранный домен (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 и до 15 аминокислот внутриклеточной области). В одном аспекте трансмембранный домен представляет собой домен, ассоциированный с одним из остальных доменов CAR, например, в одном варианте осуществления трансмембранный домен может быть получен из того же белка, из которого получен сигнальный домен, костимулирующий домен или шарнирный домен. В другом аспекте трансмембранный домен не получен из того же белка, из которого получен какой-либо другой домен CAR. В некоторых случаях трансмембранный домен можно выбрать или модифицировать с помощью аминокислотной замены, чтобы избежать связывания таких доменов с

трансмембранными доменами тех же или других поверхностных белков мембран, например, чтобы свести к минимуму взаимодействия с другими компонентами рецепторного комплекса. В одном аспекте трансмембранный домен способен к гомодимеризации с другим CAR на клеточной поверхности клетки, экспрессирующей CAR. В другом аспекте аминокислотную последовательность трансмембранного домена можно модифицировать или подвергнуть замене таким образом, чтобы свести к минимуму взаимодействия со связывающими доменами нативного партнера по связыванию, присутствующего в той же самой клетке, экспрессирующей CAR.

Трансмембранный домен может быть получен из природного либо из рекомбинантного источника. Если источник является природным, то домен может быть получен из любого мембраносвязанного или трансмембранного белка. В одном аспекте трансмембранный домен способен к передаче сигнала внутриклеточному (внутриклеточным) домену (доменам) всякий раз, когда CAR связался с мишенью. Трансмембранный домен, особенно применимый в настоящем изобретении, может включать по меньшей мере трансмембранную (трансмембранные) область (области), например, альфа-, бета- или дзета-цепи Т-клеточного рецептора, CD28, CD27, CD3-эпсилон, CD45, CD4, CD5, CD8, CD9, CD16, CD22, CD33, CD37, CD64, CD80, CD86, CD134, CD137, CD154. В некоторых вариантах осуществления трансмембранный домен может включать по меньшей мере трансмембранную (трансмембранные) область (области), например, KIRDS2, OX40, CD2, CD27, LFA-1 (CD11a, CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD40, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD160, CD19, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R α , ITGA1, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, PAG/Cbp, NKG2D, NKG2C.

В некоторых случаях трансмембранный домен может быть присоединен к внеклеточной области CAR, например, антигенсвязывающему домену CAR, посредством шарнирной области, например, шарнирной области из белка человека. Например, в одном варианте осуществления шарнирная область может представлять собой шарнирную область Ig (иммуноглобулина) человека (например,

шарнирную область IgG4, шарнирную область IgD), линкер GS (например, линкер GS, описанный в данном документе), шарнирную область KIR2DS2 или шарнирную область CD8a. В одном варианте осуществления шарнирная область или спейсер содержит (например, состоит из нее) аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 250. В одном аспекте трансмембранный домен содержит (например, состоит из) трансмембранный домен под SEQ ID NO: 251.

В определенных вариантах осуществления кодируемый трансмембранный домен содержит аминокислотную последовательность трансмембранного домена CD8, содержащую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20, 10 или 5 модификаций аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 251 или последовательности, на по меньшей мере 95% идентичной аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 251. В одном варианте осуществления кодируемый трансмембранный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 251.

В других вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, содержит нуклеотидную последовательность трансмембранного домена CD8, например, содержит последовательность под SEQ ID NO: 252 или SEQ ID NO: 289, или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

В определенных вариантах осуществления кодируемый антигенсвязывающий домен соединен с трансмембранным доменом с помощью шарнирной области. В одном варианте осуществления кодируемая шарнирная область содержит аминокислотную последовательность шарнирной области CD8, например, SEQ ID NO: 250; или аминокислотную последовательность шарнирной области IgG4, например, SEQ ID NO: 253 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 250 или SEQ ID NO: 253. В других вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая шарнирную область, предусматривает последовательность под SEQ ID NO: 254 или SEQ ID NO: 255, соответствующую шарнирной области CD8 или шарнирной области IgG4 соответственно, или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную SEQ ID NO: 254 или 255.

В одном аспекте шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область IgG4. Например, в одном варианте осуществления шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область с аминокислотной последовательностью
ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGV

EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREP
 QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRL
 TVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGKM (SEQ ID NO: 253). В
 некоторых вариантах осуществления шарнирная область или спейсер
 предусматривают шарнирную область, кодируемую нуклеотидной
 последовательностью

GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCG
 TGTTCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAGGTGACCTG
 TGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTG
 GAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTC AATAGCACCTACCGGGTGGTGT
 CCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGTAAGGTGTCCAA
 CAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCC
 CAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGCC
 TGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAA
 CAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCTGTACAGCCGGCTG
 ACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCC
 TGCACAACCACTACACCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAAGATG (SEQ ID NO:
 255).

В одном аспекте шарнирная область или спейсер предусматривают
 шарнирную область IgD. Например, в одном варианте осуществления
 шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область с
 аминокислотной последовательностью

RWPESPKAQASSVPTAQPQAEGLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECP
 SHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNG
 SQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAQAQPVKLSLNLASSDPPEAAS
 WLLCEVSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYT
 CVVSHEDSRTLLNASRSLEVS YVTDH (SEQ ID NO: 256). В некоторых вариантах
 осуществления шарнирная область или спейсер предусматривают
 шарнирную область, кодируемую нуклеотидной последовательностью
 AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCCTACTGCACAGCCCCAGGCAGAAG
 GCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGA
 GAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCCCTGAATGTCCA
 TCCCATAACCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAG
 ATAAGGCCACSTTTACATGTTTCGTCTGGGCTCTGACCTGAAGGATGCCCATTTGACTTGGGA
 GGTGCGCGAAAGGTACCCACAGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTGGAGCGCCATTC AATGGC
 TCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCCCTCCGAGATCCCTGTGGAACGCCGGGACCTCTGTCA
 CATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGC
 CCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCCCAGAGGCCGCCAGC
 TGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACC
 AGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCCGGCCCCACCCAGCCGGGTCTACCAC

ATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCACCCACCTAGCCCCAGCCAGCCACATACACC
TGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCSCT
ACGTGACTGACCATT (SEQ ID NO: 257).

В одном аспекте трансмембранный домен может быть рекомбинантным, и в этом случае он будет содержать главным образом гидрофобные остатки, такие как лейцин и валин. В одном аспекте на каждом конце рекомбинантного трансмембранного домена может находиться триплет из фенилаланина, триптофана и валина.

Короткий олиго- или полипептидный линкер длиной от 2 до 10 аминокислот необязательно может образовывать связь между трансмембранным доменом и цитоплазматической областью CAR. Глицин-сериновый дублет является особенно подходящим линкером. Например, в одном аспекте линкер содержит аминокислотную последовательность GGGSGGGGS (SEQ ID NO: 258). В некоторых вариантах осуществления линкер кодируется нуклеотидной последовательностью GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTCC (SEQ ID NO: 259).

В одном аспекте шарнирная область или спейсер предусматривают шарнирную область KIR2DS2.

Сигнальные домены

В вариантах осуществления настоящего изобретения представлен внутриклеточный сигнальный домен, такой как домен, который может содержать, например, один или несколько из первичного сигнального домена и/или костимулирующего сигнального домена. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит последовательность, кодирующую первичный сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен предусматривает костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления внутриклеточный сигнальный домен предусматривает первичный сигнальный домен и костимулирующий сигнальный домен.

Внутриклеточные сигнальные последовательности в цитоплазматической части CAR по настоящему изобретению могут быть связаны друг с другом в случайном или установленном порядке. Короткий олиго- или полипептидный линкер, например, длиной от 2 до 10 аминокислот (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 аминокислот), необязательно может образовывать связь между внутриклеточными сигнальными последовательностями. В одном варианте осуществления в качестве подходящего линкера может применяться глицин-сериновый дублет. В одном варианте осуществления в качестве подходящего линкера может применяться

одна аминокислота, например, аланин, глицин.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен разработан таким образом, что он содержит два или более, например, 2, 3, 4, 5 или более костимулирующих сигнальных доменов. В одном варианте осуществления два или более, например, 2, 3, 4, 5 или более, костимулирующих сигнальных доменов разделены линкерной молекулой, например, линкерной молекулой, описанной в данном документе. В одном варианте осуществления внутриклеточный сигнальный домен содержит два костимулирующих сигнальных домена. В некоторых вариантах осуществления линкерная молекула представляет собой глициновый остаток. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой аланиновый остаток.

Первичные сигнальные домены

Первичный сигнальный домен регулирует первичную активацию комплекса TCR либо, стимулирующим образом, либо ингибирующим образом. Первичные внутриклеточные сигнальные домены, которые действуют стимулирующим образом, могут содержать сигнальные мотивы, известные как иммунорецепторные тирозиновые активирующие мотивы или ITAM.

Примеры первичных внутриклеточных сигнальных доменов, содержащих ITAM, которые являются особенно пригодными в настоящем изобретении, включают домены CD3-дзета, общей гамма-цепи FcR (FCER1G), Fc-гамма RIIa, FcR-бета (Fc-эпсилон R1b), CD3-гамма, CD3-дельта, CD3-эпсилон, CD79a, CD79b, DAP10 и DAP12. В одном варианте осуществления CAR по настоящему изобретению содержит внутриклеточный сигнальный домен, например, первичный сигнальный домен CD3-дзета.

В одном варианте осуществления кодируемый первичный сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен CD3-дзета. Кодируемый первичный сигнальный домен CD3-дзета может содержать аминокислотную последовательность, содержащую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20, 10 или 5 модификаций аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261 или последовательности, на по меньшей мере 95% идентичной аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261. В некоторых вариантах осуществления кодируемый первичный сигнальный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO: 261. В других вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая первичный сигнальный домен, содержит последовательность под SEQ ID NO: 262,

SEQ ID NO: 291 или SEQ ID NO: 263 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

Костимулирующие сигнальные домены

В некоторых вариантах осуществления кодируемый внутриклеточный сигнальный домен содержит костимулирующий сигнальный домен. Например, внутриклеточный сигнальный домен может содержать первичный сигнальный домен и костимулирующий сигнальный домен. В некоторых вариантах осуществления кодируемый костимулирующий сигнальный домен содержит функциональный сигнальный домен белка, выбранного из одного или нескольких из CD27, CD28, 4-1BB (CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, лимфоцитарного функционально-ассоциированного антигена 1 (LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3, лиганда, который специфически связывается с CD83, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, HVEM (LIGHTR), SLAMF7, NKp80 (KLRF1), CD160, CD19, CD4, CD8-альфа, CD8-бета, IL2R-бета, IL2R-гамма, IL7R-альфа, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, IA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD18, LFA-1, ITGB7, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAM1 (CD226), SLAMF4 (CD244, 2B4), CD84, CD96 (Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9 (CD229), CD160 (BY55), PSGL1, CD100 (SEMA4D), CD69, SLAMF6 (NTB-A, Ly108), SLAM (SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME (SLAMF8), SELPLG (CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, NKp44, NKp30, NKp46, или NKG2D.

В определенных вариантах осуществления кодируемый костимулирующий сигнальный домен содержит аминокислотную последовательность, имеющую по меньшей мере одну, две или три модификации, но не более 20, 10 или 5 модификаций аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265, или последовательности, на по меньшей мере 95% идентичной аминокислотной последовательности под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265. В одном варианте осуществления кодируемый костимулирующий сигнальный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265. В других вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая костимулирующий сигнальный домен, содержит последовательность под SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 290 или SEQ ID NO: 267 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

В других вариантах осуществления кодируемый внутриклеточный домен содержит последовательность под SEQ ID NO: 264 или SEQ ID NO: 265 и последовательность под SEQ ID NO: 260 или SEQ ID NO:

261, где последовательности, образующие внутриклеточный сигнальный домен, экспрессируются в одной и той же рамке считывания и в виде одной полипептидной цепи.

В определенных вариантах осуществления последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующая внутриклеточный сигнальный домен, содержит последовательность под SEQ ID NO: 266, SEQ ID NO: 290 или SEQ ID NO: 267, или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей, и последовательность под SEQ ID NO: 262, SEQ ID NO: 291 или SEQ ID NO: 263 или последовательность, на по меньшей мере 95% идентичную ей.

В некоторых вариантах осуществления молекула нуклеиновой кислоты дополнительно кодирует лидерную последовательность. В одном варианте осуществления лидерная последовательность предусматривает последовательность под SEQ ID NO: 268.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен сконструирован таким образом, что он содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен CD28. В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен сконструирован таким образом, что он содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен 4-1BB. В одном аспекте сигнальный домен 4-1BB представляет собой сигнальный домен под SEQ ID NO: 264. В одном аспекте сигнальный домен CD3-дзета представляет собой сигнальный домен под SEQ ID NO: 260.

В одном аспекте внутриклеточный сигнальный домен разработан таким образом, что он содержит сигнальный домен CD3-дзета и сигнальный домен CD27. В одном аспекте сигнальный домен CD27 содержит аминокислотную последовательность QRRKYRSNKGESPVPEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (SEQ ID NO: 265). В одном аспекте сигнальный домен CD27 кодируется последовательностью нуклеиновой кислоты под Caacgaaggaaatatagatcaaacaaaggagaaagtcctgtggagcctgcagagccttgctcgtt acagctgccccagggaggaggagggcagcaccatccccatccaggaggattaccgaaaaccgga gcctgcctgctcccc (SEQ ID NO: 267).

Векторы

В другом аспекте настоящее изобретение относится к вектору, содержащему последовательность нуклеиновой кислоты, кодирующую CAR, описанный в данном документе. В одном варианте осуществления вектор выбран из ДНК-вектора, РНК-вектора, плазмиды, лентивирусного вектора, аденовирусного вектора или ретровирусного вектора. В одном варианте осуществления вектор представляет собой лентивирусный вектор. Такие векторы или их части могут, помимо

прочего, применяться для создания нуклеиновых кислот, представляющих собой матрицы, описанные в данном документе, для применения с системами CRISPR, описанными в данном документе. Альтернативно векторы могут применяться для доставки нуклеиновой кислоты непосредственно в клетку, например, иммунную эффекторную клетку, например, Т-клетку, например, алогенную Т-клетку, независимо от системы CRISPR.

В настоящем изобретении также предусмотрены векторы, в которые вставлена ДНК по настоящему изобретению. Векторы, полученные из ретровирусов, таких как лентивирус, являются подходящими инструментами для достижения долгосрочного переноса генов, поскольку они обеспечивают долгосрочную стабильную интеграцию трансгена и его размножение в дочерних клетках. Лентивирусные векторы обладают дополнительным преимуществом по сравнению с векторами, полученными из онкоретровирусов, таких как вирусы лейкоза мышей, заключающимся в том, что ими можно трансдуцировать непролиферирующие клетки, такие как гепатоциты. Они также обладают дополнительным преимуществом низкой иммуногенности. Ретровирусный вектор также может представлять собой, например, гамма-ретровирусный вектор. Гамма-ретровирусный вектор может содержать, например, промотор, сигнал упаковки (ψ), сайт связывания праймера (PBS), один или несколько (например, два) длинных концевых повторов (LTR) и трансген, представляющий интерес, например, ген, кодирующий CAR. В гамма-ретровирусном векторе могут отсутствовать структурные гены вирусов, такие как *gag*, *pol* и *env*. Иллюстративные гамма-ретровирусные векторы включают вирус лейкоза мышей (MLV), вирус некроза селезенки (SFFV) и вирус миелопролиферативной саркомы (MPSV), а также векторы, полученные из них. Другие гамма-ретровирусные векторы описаны, например, в Tobias Maetzig et al., "Gammaretroviral Vectors: Biology, Technology and Application" *Viruses*. 2011 Jun; 3(6): 677-713.

В другом варианте осуществления вектор, содержащий нуклеиновую кислоту, кодирующую необходимый CAR по настоящему изобретению, представляет собой аденовирусный вектор (A5/35). В другом варианте осуществления экспрессии нуклеиновых кислот, кодирующих CAR, можно достичь с помощью транспозонов, таких как "Спящая красавица", CRISPR, CAS9 и нуклеазы с "цинковыми пальцами". См. ниже June et al. 2009 *Nature Reviews Immunology* 9.10: 704-716, включенную в данный документ посредством ссылки.

Нуклеиновую кислоту можно клонировать в векторы множества типов. Например, нуклеиновую кислоту можно клонировать в вектор, включающий без ограничения плазмиду, фагмиду, производное фага, вирус животных и космиду. Векторы, представляющие особый интерес, включают экспрессионные векторы, репликационные векторы, векторы для образования зондов и векторы для секвенирования.

В данном документе раскрыты способы получения РНК, транскрибированной *in vitro*, кодирующей CAR. Настоящее изобретение также охватывает РНК-конструкцию, кодирующую CAR, которую можно вводить путем прямой трансфекции в клетку. Способ получения mRNA для применения в трансфекции может предусматривать обеспечение транскрипции *in vitro* (IVT) с матрицы с применением специально разработанных праймеров с последующим добавлением поли(А)-последовательности, с получением конструкции, содержащей 3'- и 5'-нетранслируемые последовательности ("UTR"), 5'-кэп и/или сайт внутренней посадки рибосомы (IRES), нуклеиновую кислоту, которая должна экспрессироваться, и поли(А)-хвост, как правило, длиной в 50-2000 оснований (SEQ ID NO: 269). С помощью РНК, полученной таким образом, можно эффективно трансфицировать различные типы клеток. В одном аспекте матрица содержит последовательности для CAR.

Невирусные способы доставки

В некоторых аспектах можно применять невирусные способы для доставки нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, описанный в данном документе, в клетку, или ткань, или организм субъекта.

В некоторых вариантах осуществления невирусный способ включает применение транспозона (также называемого мобильным генетическим элементом). В некоторых вариантах осуществления транспозон представляет собой фрагмент ДНК, который может самостоятельно вставляться в определенное местоположение в геноме, например, фрагмент ДНК, который способен к саморепликации и вставке своей копии в геном, или фрагмент ДНК, который с помощью сплайсинга может быть вырезан из более длинной нуклеиновой кислоты и вставлен в другое место в геноме. Например, транспозон содержит последовательность ДНК, состоящую из инвертированных повторов, фланкирующих гены для транспозиции.

В некоторых вариантах осуществления клетки, например, Т- или НК-клетки, которые экспрессируют CAR, описанный в данном документе, получают с помощью комбинации вставки гена с помощью SBTS и генетического редактирования с помощью нуклеазы (например, нуклеаз с "цинковыми пальцами" (ZFN), эффекторных нуклеаз,

подобных активаторам транскрипции (TALEN), системы CRISPR/Cas или сконструированных мегануклеаз, представляющих собой реконструированные хоминг-эндонуклеазы).

В некоторых вариантах осуществления клетки по настоящему изобретению, например, Т- или НК-клетки, например, алогенные Т-клетки, например, описанные в данном документе (например, которые экспрессируют CAR, описанный в данном документе), получают посредством приведения клеток в контакт с (а) композицией, содержащей одну или несколько молекул gRNA, например, описанных в данном документе, и одну или несколько молекул Cas, например, молекулу Cas9, например, описанную в данном документе, и (b) нуклеиновой кислотой, содержащей последовательность, кодирующую CAR, например, описанный в данном документе (такой как молекула нуклеиновой кислоты, представляющая собой матрицу, описанная в данном документе). Не ограничиваясь какой-либо теорией, указанная композиция (а) выше будет индуцировать разрыв в или возле геномной ДНК, на которую нацеливается нацеливающий домен молекулы (молекул) gRNA, и нуклеиновая кислота (b) будет включаться, например, частично или полностью, в геном в месте указанного разрыва или возле него, так, чтобы при интеграции, экспрессировалась молекула кодируемого CAR. В вариантах осуществления экспрессия CAR будет контролироваться промоторами или другими регуляторными элементами, эндогенными в отношении генома (например, контролируемая промотором экспрессия из гена, в который была вставлена нуклеиновая кислота (b)). В других вариантах осуществления нуклеиновая кислота (b) дополнительно содержит промотор и/или другие регуляторные элементы, например, описанные в данном документе, например, промотор EF1-альфа, функционально связанный с последовательностью, кодирующей CAR, так, чтобы при интеграции, экспрессия CAR контролировалась этим промотором и/или другими регуляторными элементами. Дополнительные признаки настоящего изобретения относятся к применению систем CRISPR/Cas9, например, описанных в данном документе, к прямому включению последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей CAR, например, описанный в данном документе, описаны в другом месте в данной заявке, например, в разделе, относящемся к вставке гена и гомологичной рекомбинации. В вариантах осуществления композиция а) выше представляет собой композицию, содержащую RNP, содержащие одну или несколько молекул gRNA. В вариантах осуществления RNP, содержащие gRNA, нацеливающиеся на уникальные последовательности-

мишени, вводят в клетку одновременно, например, в виде смеси RNP, содержащих одну или несколько gRNA. В вариантах осуществления RNP, содержащие gRNA, нацеливающиеся на уникальные последовательности-мишени, вводят в клетку последовательно.

В некоторых вариантах осуществления применение невирусного способа доставки делает возможным перепрограммирование клеток, например, Т- или НК-клеток, и прямую инфузию клеток в организм субъекта. Преимущества невирусных векторов включают без ограничения простоту и относительно низкую стоимость получения достаточных количеств, необходимых для удовлетворения требованиям популяции пациентов, стабильности при хранении и отсутствия иммуногенности.

Промоторы

В одном варианте осуществления вектор дополнительно содержит промотор. В некоторых вариантах осуществления промотор выбран из промотора EF-1, промотора гена IE CMV, промотора EF-1 α , промотора убиквитина С или промотора фосфоглицераткиназы (PGK). В одном варианте осуществления промотор представляет собой промотор EF-1. В одном варианте осуществления промотор EF-1 содержит последовательность под SEQ ID NO: 270.

Клетки-хозяева для экспрессии CAR

Как указано выше, в некоторых аспектах настоящее изобретение относится к клетке, например, иммунной эффекторной клетке (например, популяции клеток, например, популяции иммунных эффекторных клеток), содержащей молекулу нуклеиновой кислоты, молекулу полипептида CAR или вектор, описанные в данном документе.

В определенных аспектах настоящего изобретения иммунные эффекторные клетки, например, Т-клетки, можно получить из единицы крови, собранной у субъекта, с применением любого количества методик, известных специалисту в данной области техники, таких как разделение с помощью Ficoll™. В одном предпочтительном аспекте клетки из циркулирующей крови индивидуума получают путем афереза. Продукт афереза обычно содержит лимфоциты, в том числе Т-клетки, моноциты, гранулоциты, В-клетки, другие ядросодержащие лейкоциты, эритроциты и тромбоциты. В одном аспекте клетки, собранные путем афереза, можно промыть, чтобы удалить фракцию плазмы крови и необязательно поместить клетки в соответствующий буфер или среду для последующих стадий обработки. В одном варианте осуществления клетки промывают фосфатно-солевым буферным раствором (PBS). В альтернативном варианте осуществления в промывочном растворе

отсутствует кальций и может отсутствовать магний или могут отсутствовать многие, если не все, двухвалентные катионы.

Начальные стадии активации в отсутствие кальция могут приводить к усиленной активации. Специалистам средней квалификации в данной области техники будет очевидно, что стадию промывания можно осуществлять с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, как, например, с помощью полуавтоматической "проточной" центрифуги (например, устройства для обработки клеток Cobe 2991, CytoMate от Baxter или Cell Saver 5 от Haemonetics) в соответствии с инструкциями производителя. После промывки клетки можно ресуспендировать в различных биосовместимых буферах, таких как, например, PBS, не содержащий Ca и не содержащий Mg, PlasmaLyte A или другой солевой раствор с буфером или без него. Альтернативно нежелательные компоненты из образца, полученного путем афереза, можно удалить, и клетки можно непосредственно ресуспендировать в культуральной среде.

Признается, что в способах применения можно использовать культуральные среды с характеристиками, предусматривающими использование сыворотки крови группы АВ человека при концентрации 5% или меньше, например 2%, и использовать известные характеристики и составы культуральных сред, например, описанных в Smith *et al.*, "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" *Clinical & Translational Immunology* (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31.

В одном аспекте Т-клетки выделяют из лимфоцитов периферической крови путем лизиса эритроцитов и истощения популяции моноцитов, например, посредством центрифугирования в градиенте PERCOLL™ или посредством противоточного элютриационного центрифугирования.

Способы, описанные в данном документе, могут включать, например, отбор конкретной субпопуляции иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, которая представляет собой популяцию клеток, истощенную по регуляторным Т-клеткам с истощением по CD25+ клеткам, с помощью, например, методики отрицательного отбора, например, описанной в данном документе. Популяция, истощенная по регуляторным Т-клеткам, предпочтительно содержит менее 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% CD25+ клеток.

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки, например, CD25+ Т-клетки, удаляют из популяции с помощью антитела

к CD25 или его фрагмента или CD25-связывающего лиганда IL-2. В одном варианте осуществления антитело к CD25 или его фрагмент или CD25-связывающий лиганд конъюгированы с субстратом, например, микрогранулой, или иным образом нанесены на субстрат, например, микрогранулу. В одном варианте осуществления антитело к CD25 или его фрагмент конъюгированы с субстратом, описанным в данном документе.

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки, например, CD25+ Т-клетки, удаляют из популяции с помощью реагента для истощения по CD25 от Miltenyi™. В одном варианте осуществления соотношение клеток и реагента для истощения по CD25 составляет $1e7$ клеток на 20 мкл, или $1e7$ клеток на 15 мкл, или $1e7$ клеток на 10 мкл, или $1e7$ клеток на 5 мкл, или $1e7$ клеток на 2,5 мкл, или $1e7$ клеток на 1,25 мкл. В одном варианте осуществления, например, для истощения регуляторных Т-клеток, например, CD25+, используют более 500 миллионов клеток/мл. В дополнительном аспекте используют концентрацию клеток, составляющую 600, 700, 800 или 900 миллионов клеток/мл.

В одном варианте осуществления популяция иммунных эффекторных клеток, подлежащая истощению, содержит приблизительно 6×10^9 CD25+ Т-клеток. В других аспектах популяция иммунных эффекторных клеток, подлежащая истощению, содержит от приблизительно 1×10^9 до 1×10^{10} CD25+ Т-клеток с включением любого целочисленного значения в данном промежутке. В одном варианте осуществления полученная популяция, истощенная по регуляторным Т-клеткам, содержит 2×10^9 регуляторных Т-клеток, например, CD25+ клеток, или меньше (например, 1×10^9 , 5×10^8 , 1×10^8 , 5×10^7 , 1×10^7 или меньше CD25+ клеток).

В одном варианте осуществления регуляторные Т-клетки, например, CD25+ клетки, удаляют из популяции с помощью системы CliniMACS с набором трубок для истощения, таким как, например, трубки 162-01. В одном варианте осуществления система CliniMACS работает с установленными параметрами истощения, например, такими как DEPLETION2.1.

Не желая ограничиваться какой-либо конкретной теорией, полагают, что посредством снижения уровня отрицательных регуляторов иммунных клеток (например, уменьшения количества нежелательных иммунных клеток, например, T_{REG}-клеток) у субъекта до афереза или в ходе изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, можно снизить риск рецидива у субъекта.

Например, способы истощения популяции T_{REG} -клеток известны из уровня техники. Способы уменьшения количества T_{REG} -клеток включают без ограничения применение циклофосфида, антитела к GITR (антитела к GITR, описанного в данном документе), реагента для истощения по CD25 и их комбинаций.

В некоторых вариантах осуществления способы изготовления включают снижение количества (например, истощение популяции) T_{REG} -клеток до изготовления клетки, экспрессирующей CAR. Например, способы изготовления предусматривают приведение образца, например, образца, полученного путем афереза, в контакт с антителом к GITR и/или антителом к CD25 (или его фрагментом или CD25-связывающим лигандом), например, для истощения T_{REG} -клеток до изготовления продукта на основе клетки (например, Т-клетки, НК-клетки), экспрессирующей CAR.

В одном варианте осуществления субъект получает предварительное лечение с помощью одного или нескольких средств терапии, которые обеспечивают снижение количества T_{REG} -клеток, перед сбором клеток для изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, за счет чего обеспечивается снижение риска рецидива у субъекта при лечении с помощью клеток, экспрессирующих CAR. В одном варианте осуществления способы уменьшения количества T_{REG} -клеток включают без ограничения введение субъекту одного или нескольких из циклофосфида, антитела к GITR, реагента для истощения по CD25 или их комбинации. Введение одного или нескольких из циклофосфида, антитела к GITR, реагента для истощения по CD25 или их комбинации может происходить до, во время или после инфузии продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR.

В одном варианте осуществления субъект получает предварительное лечение с помощью циклофосфида перед сбором клеток для изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, за счет чего обеспечивается снижение риска рецидива у субъекта при лечении с помощью клеток, экспрессирующих CAR. В одном варианте осуществления субъект получает предварительное лечение с помощью антитела к GITR перед сбором клеток для изготовления продукта на основе клетки, экспрессирующей CAR, за счет чего обеспечивается снижение риска рецидива у субъекта при лечении с помощью клеток, экспрессирующих CAR.

В одном варианте осуществления популяция клеток, подлежащая удалению, не представляет собой ни регуляторные Т-клетки, ни опухолевые клетки, а представляет собой клетки, которые в иных

отношениях отрицательно влияют на размножение и/или функцию CART-клеток, например, клетки, экспрессирующие CD14, CD11b, CD33, CD15 или другие маркеры, экспрессируемые потенциально иммуносупрессорными клетками. В одном варианте осуществления предполагается, что такие клетки удаляют параллельно с регуляторными Т-клетками и/или опухолевыми клетками, или после указанного истощения, или в другом порядке.

Способы, описанные в данном документе, могут включать более одной стадии отбора, например, более одной стадии истощения. Обогащение популяции Т-клеток путем отрицательного отбора можно осуществлять, например, с помощью комбинации антител, направленных на поверхностные маркеры, уникальные для клеток, подвергаемых отрицательному отбору. Один из способов представляет собой сортировку и/или отбор клеток с помощью отрицательной магнитной иммуноадгезии или проточной цитометрии, в которых используется коктейль моноклональных антител, направленных на маркеры клеточной поверхности, присутствующие на клетках, подвергаемых отрицательному отбору. Например, для обогащения CD4+ клетками путем отрицательного отбора смесь моноклональных антител может содержать антитела к CD14, CD20, CD11b, CD16, HLA-DR и CD8.

Способы, описанные в данном документе, могут дополнительно включать удаление из популяции клеток, экспрессирующих опухолевый антиген, например, опухолевый антиген, который не включает CD25, например, CD19, CD30, CD38, CD123, CD20, CD14 или CD11b, за счет чего обеспечивается получение популяции клеток, истощенной по регуляторным Т-клеткам, например, истощенной по CD25+ клеткам и истощенной по клеткам с опухолевым антигеном, которые подходят для экспрессии CAR, например, CAR, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие опухолевый антиген, удаляют одновременно с регуляторными Т-клетками, например, CD25+ клетками. Например, антитело к CD25 или его фрагмент и антитело к опухолевому антигену или его фрагмент могут быть присоединены к одному и тому же субстрату, например, микрогрануле, который можно использовать для удаления клеток, или антитело к CD25 или его фрагмент или антитело к опухолевому антигену или его фрагмент могут быть присоединены к отдельным микрогранулам, смесь которых можно использовать для удаления клеток. В других вариантах осуществления удаление регуляторных Т-клеток, например, CD25+ клеток, и удаление клеток, экспрессирующих опухолевый антиген, является последовательным и может происходить,

например, в любом порядке.

Также представлены способы, которые включают удаление из популяции клеток, экспрессирующих ингибитор контрольных точек иммунного ответа, например, ингибитор контрольных точек иммунного ответа, описанный в данном документе, например, одного или нескольких из PD1+ клеток, LAG3+ клеток и TIM3+ клеток, за счет чего получают популяцию, истощенную по регуляторным Т-клеткам, например, истощенную по CD25+ клеткам и истощенную по клеткам с ингибитором контрольных точек иммунного ответа, например, истощенную по PD1+, LAG3+ и/или TIM3+ клеткам. Иллюстративные ингибиторы контрольных точек иммунного ответа включают, B7-H1, B7-1, CD160, P1H, 2B4, PD1, TIM3, CEACAM (например, CEACAM-1, CEACAM-3 и/или CEACAM-5), LAG3, TIGIT, CTLA-4, BTLA и LAIR1. В одном варианте осуществления клетки, экспрессирующие ингибитор контрольных точек иммунного ответа, удаляют одновременно с регуляторными Т-клетками, например, CD25+ клетками. Например, антитело к CD25 или его фрагмент и антитело к ингибитору контрольных точек иммунного ответа или его фрагмент могут быть присоединены к одной и той же микрогрануле, которую можно использовать для удаления клеток, или антитело к CD25 или его фрагмент и антитело к ингибитору контрольных точек иммунного ответа или его фрагмент могут быть присоединены к отдельным микрогранулам, смесь которых можно использовать для удаления клеток. В других вариантах осуществления удаление регуляторных Т-клеток, например, CD25+ клеток, и удаление клеток, экспрессирующих ингибитор контрольных точек иммунного ответа, является последовательным и может происходить, например, в любом порядке.

Способы, описанные в данном документе, могут включать стадию положительного отбора. Например, Т-клетки можно выделять путем инкубирования с микрогранулами, конъюгированными с антителом к CD3/антителом к CD28 (например, 3×28), такими как DYNABEADS® M-450 CD3/CD28 Т, в течение периода времени, достаточного для положительного отбора требуемых Т-клеток. В одном варианте осуществления период времени составляет приблизительно 30 минут. В дополнительном варианте осуществления период времени находится в диапазоне от 30 минут до 36 часов или больше и включает все целочисленные значения в данном промежутке. В дополнительном варианте осуществления период времени составляет по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5 или 6 часов. В еще одном варианте осуществления период времени составляет от 10 до 24 часов, например, 24 часа.

Более длительное время инкубирования можно использовать для выделения Т-клеток в любой ситуации, при которой Т-клеток немного по сравнению с другими типами клеток, как, например, при выделении лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль (TIL), из опухолевой ткани или у индивидуумов с ослабленным иммунитетом. Кроме того, при использовании более длительного времени инкубирования может увеличиваться эффективность улавливания CD8+ Т-клеток. Таким образом, просто сокращая или удлиняя время, в течение которого Т-клетки имеют возможность связываться с микрогранулами с антителами к CD3/CD28, и/или увеличивая или уменьшая соотношение микрогранул и Т-клеток (как описано дополнительно в данном документе), можно предпочтительно производить положительный или отрицательный отбор субпопуляций Т-клеток в начале культивирования или в другие моменты времени в ходе процесса. Кроме того, путем увеличения или уменьшения относительного количества антител к CD3 и/или антител к CD28 на микрогранулах или другой поверхности можно предпочтительно осуществлять положительный или отрицательный отбор субпопуляций Т-клеток в начале культивирования или в другие требуемые моменты времени.

В одном варианте осуществления можно выбрать популяцию Т-клеток, которые экспрессируют один или несколько из IFN- γ , TNF α , IL-17A, IL-2, IL-3, IL-4, GM-CSF, IL-10, IL-13, гранзима В и перфорина или других соответствующих молекул, например, других цитокинов. Способы скрининга в отношении клеточной экспрессии можно определить, например, с помощью способов, описанных в публикации согласно РСТ № WO 2013/126712

Для выделения необходимой популяции клеток путем положительного или отрицательного отбора можно изменять концентрацию клеток и поверхность (например, частицы, такие как микрогранулы). В определенных аспектах может быть желательно значительно уменьшить объем, в котором микрогранулы и клетки смешиваются друг с другом (например, увеличить концентрацию клеток), чтобы обеспечить максимальный контакт клеток и микрогранул. Например, в одном аспекте используют концентрацию, составляющую 10 миллиардов клеток/мл, 9 миллиардов/мл, 8 миллиардов/мл, 7 миллиардов/мл, 6 миллиардов/мл или 5 миллиардов/мл. В одном аспекте используют концентрацию, составляющую 1 миллиард клеток/мл. В еще одном аспекте используют концентрацию клеток, составляющую 75, 80, 85, 90, 95 или 100 миллионов клеток/мл. В дополнительных аспектах можно использовать

концентрации, составляющие 125 или 150 миллионов клеток/мл.

Использование высоких концентраций может приводить к увеличению выхода клеток, активации клеток и интенсивности размножения клеток. Кроме того, использование высоких концентраций клеток позволяет более эффективно захватывать клетки, которые могут характеризоваться слабой экспрессией антигенов-мишеней, представляющих интерес, такие как CD28-отрицательные Т-клетки, или клетки из образцов, в которых присутствует много опухолевых клеток (например, лейкозной крови, опухолевой ткани и т. д.). Такие популяции клеток могут иметь терапевтическую ценность, и может потребоваться их получение. Например, использование высокой концентрации клеток позволяет проводить более эффективный отбор CD8+ Т-клеток, которые обычно характеризуются более слабой экспрессией CD28.

В связанном аспекте может потребоваться использование более низких концентраций клеток. Благодаря значительному разбавлению смеси Т-клеток и поверхности (например, частиц, таких как микрогранулы) взаимодействие между частицами и клетками сводится к минимуму. При этом отбираются клетки, в высоких количествах экспрессирующие требуемые антигены, которые должны будут связываться с частицами. Например, CD4+ Т-клетки экспрессируют CD28 на более высоких уровнях и захватываются в слабых концентрациях более эффективно, чем CD8+ Т-клетки. В одном аспекте используемая концентрация клеток составляет 5×10^6 /мл. В других аспектах используемая концентрация может составлять от приблизительно 1×10^5 /мл до 1×10^6 /мл с включением любого целочисленного значения в данном промежутке.

В других аспектах клетки можно инкубировать на ротаторе в течение различных промежутков времени с различными скоростями при 2-10°C либо при комнатной температуре.

Т-клетки для стимуляции также можно замораживать после стадии промывания. Не ограничиваясь какой-либо теорией, полагают, что стадия замораживания и последующего размораживания обеспечивает получение более однородного продукта за счет удаления гранулоцитов и в некоторой степени моноцитов из популяции клеток. После стадии промывания, на которой удаляют плазму крови и тромбоциты, клетки можно суспендировать в замораживающем растворе. Хотя многие замораживающие растворы и параметры для замораживания известны из уровня техники и будут применимыми в данном случае, один способ предусматривает использование PBS, содержащего 20% DMSO и 8%

человеческий сывороточный альбумин, или культуральных сред, содержащих 10% декстран 40 в 5% декстрозе, 20% человеческий сывороточный альбумин и 7,5% DMSO или 31,25% PlasmaLyte-A, 31,25% раствор с 5% декстрозой в 0,45% NaCl, 10% декстран 40 в 5% декстрозе, 20% человеческий сывороточный альбумин и 7,5% DMSO, или других подходящих сред для замораживания клеток, содержащих, например, Hespan и PlasmaLyte A, и затем клетки замораживают до -80°C со скоростью 1° в минуту и хранят в паровой фазе в резервуаре для хранения жидкого азота. Можно применять другие способы контролируемого замораживания, а также неконтролируемого замораживания немедленно при -20°C или в жидком азоте.

В определенных аспектах криоконсервированные клетки размораживают и промывают, как описано в данном документе, и оставляют на один час при комнатной температуре перед активацией с помощью способов по настоящему изобретению.

В контексте настоящего изобретения также предусмотрен сбор образцов крови или продукта афереза у субъекта в период времени до того, как могут понадобиться размноженные клетки, описанные в данном документе. Ввиду этого источник клеток, подлежащих размножению, можно собирать в любой необходимый момент времени, и необходимые клетки, такие как Т-клетки, можно выделять и замораживать для последующего применения в терапии с использованием иммунных эффекторных клеток для любых заболеваний или состояний, при которых будет благоприятной терапия с использованием иммунных эффекторных клеток, таких как описанные в данном документе. В одном аспекте образец крови или образец, полученный путем афереза, берут у в целом здорового субъекта. В определенных аспектах образец крови или образец, полученный путем афереза, берут у в целом здорового субъекта, который имеет риск развития заболевания, но у которого заболевание еще не развилось, и клетки, представляющие интерес, выделяют и замораживают для последующего применения. В определенных аспектах Т-клетки можно размножать, замораживать и использовать позднее. В определенных аспектах образцы собирают у пациента вскоре после диагностирования конкретного заболевания, описанного в данном документе, однако до проведения каких-либо видов лечения. В дополнительном аспекте клетки выделяют из образца крови или образца, полученного путем афереза, у субъекта до осуществления какого-либо количества соответствующих способов лечения, в том числе без ограничения лечения такими средствами, как натализумаб, эфализумаб,

противовирусные средства, химиотерапия, лучевая терапия, иммуносупрессивные средства, такие как циклоспорин, азатиоприн, метотрексат, микофенолят и FK506, антитела или другие иммунодеструктивные средства, такие как CAMPATH, антитела к CD3, цитоксан, флударабин, циклоспорин, FK506, рапамицин, микофеноловая кислота, стероиды, FR901228 и облучение.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения Т-клетки получают от пациента непосредственно после лечения, при котором у субъекта остаются функциональные Т-клетки. В этом отношении наблюдалось, что после определенных видов лечения рака, в частности, видов лечения лекарственными средствами, которые повреждают иммунную систему, вскоре после лечения в течение периода, когда пациенты обычно восстанавливаются после лечения, качество полученных Т-клеток может быть оптимальным или улучшенным в отношении их способности размножаться *ex vivo*. Аналогично, после манипуляций *ex vivo* с применением способов, описанных в данном документе, эти клетки могут находиться в состоянии, предпочтительном для улучшенного приживания и размножения *in vivo*. Таким образом, в контексте настоящего изобретения предусматривается сбор клеток крови, в том числе Т-клеток, дендритных клеток или других клеток гемопоэтической линии дифференцировки, во время этой фазы восстановления. Дополнительно, в определенных аспектах можно использовать режимы мобилизации (например, мобилизации с помощью GM-CSF) и кондиционирования для создания состояния у субъекта, при котором репопуляция, рециркуляция, регенерация и/или размножение определенных типов клеток являются благоприятными, особенно в течение определенного временного окна после терапии. Иллюстративные типы клеток включают Т-клетки, В-клетки, дендритные клетки и другие клетки иммунной системы.

В одном варианте осуществления иммунные эффекторские клетки, экспрессирующие молекулу CAR, например, молекулу CAR, описанную в данном документе, получают от субъекта, который получал низкую дозу, усиливающую иммунный ответ, ингибитора mTOR. В одном варианте осуществления популяцию иммунных эффекторских клеток, например, Т-клеток, подлежащих конструированию для экспрессии CAR, собирают спустя достаточное количество времени или после достаточного введения низкой дозы, усиливающей иммунный ответ, ингибитора mTOR так, чтобы уровень PD1-отрицательных иммунных эффекторских клеток, например, Т-клеток, или соотношение PD1-

отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, и PD1-положительных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, у субъекта или в материале, собранном у субъекта, по меньшей мере временно были повышены.

В других вариантах осуществления популяция иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, которые были сконструированы или будут сконструированы для экспрессии CAR, может быть обработана *ex vivo* путем приведения ее в контакт с таким количеством ингибитора mTOR, которое обеспечивает увеличение количества PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, или обеспечивает увеличение соотношения PD1-отрицательных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток, и PD1-положительных иммунных эффекторных клеток, например, Т-клеток.

В одном варианте осуществления Т-клетки в популяции характеризуются дефицитом диацилглицеринкиназы (DGK). Клетки с дефицитом DGK включают клетки, которые не экспрессируют DGK в виде РНК или белка или характеризуются пониженной или ингибированной активностью DGK. Клетки с дефицитом DGK можно получить с помощью генетических подходов, например, путем введения средств для РНК-интерференции, например, siRNA, shRNA, miRNA, для снижения или предотвращения экспрессии DGK. Альтернативно клетки с дефицитом DGK можно получить путем обработки ингибиторами DGK, описанными в данном документе.

В одном варианте осуществления Т-клетки в популяции характеризуются дефицитом Ikaros. Клетки с дефицитом Ikaros включают клетки, которые не экспрессируют Ikaros в виде РНК или белка или характеризуются пониженной или ингибированной активностью Ikaros; клетки с дефицитом Ikaros можно получить с помощью генетических подходов, например, путем введения средств для РНК-интерференции, например, siRNA, shRNA, miRNA, для снижения или предотвращения экспрессии Ikaros. Альтернативно клетки с дефицитом Ikaros можно получить путем обработки ингибиторами Ikaros, например, леналидомидом.

В вариантах осуществления Т-клетки в популяции характеризуются дефицитом DGK и дефицитом Ikaros, например, не экспрессируют DGK и Ikaros или характеризуются сниженной или ингибированной активностью DGK и Ikaros. Такие клетки с дефицитом DGK и Ikaros можно получить любым из способов, описанных в данном документе.

В одном варианте осуществления НК-клетки получают от

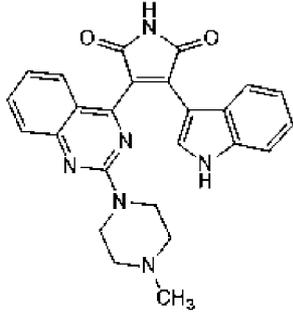
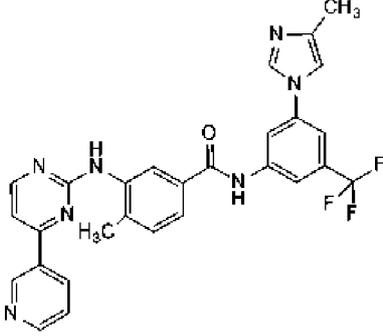
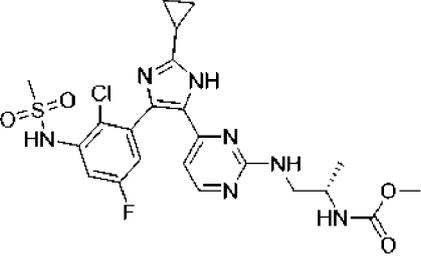
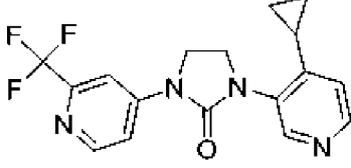
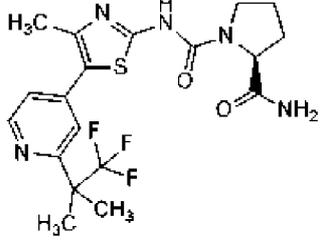
субъекта. В другом варианте осуществления NK-клетки представляют собой линию NK-клеток, например, линию клеток NK-92 (Conkwest).

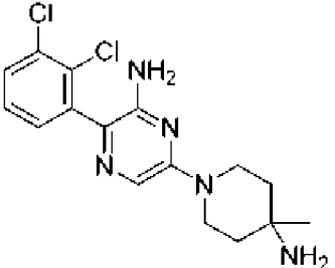
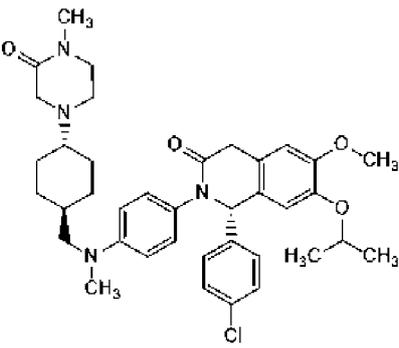
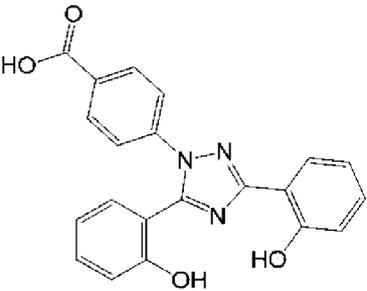
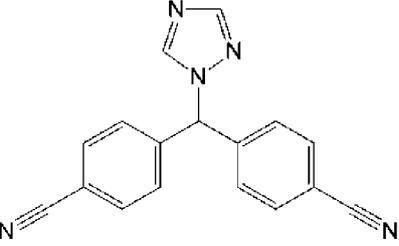
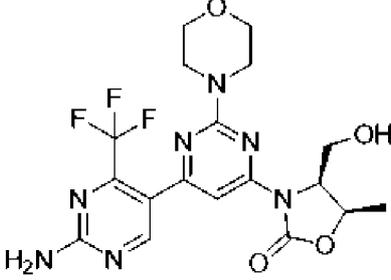
В некоторых аспектах клетки по настоящему изобретению (например, иммунные эффекторные клетки по настоящему изобретению, например, клетки, экспрессирующие CAR, по настоящему изобретению) представляют собой индуцированные плюрипотентные стволовые клетки ("iPSC"), или эмбриональные стволовые клетки (ESC), или представляют собой Т-клетки, полученные из (например, дифференцированные из) указанных iPSC и/или ESC. iPSC могут быть получены, например, с помощью способов, известных из уровня техники, из Т-лимфоцитов периферической крови, например, выделенных у здорового добровольца Т-лимфоцитов периферической крови. Также такие клетки могут быть дифференцированы в Т-клетки с помощью способов, известных из уровня техники. См., например, Themeli M. et al., *Nat. Biotechnol.*, 31, pp. 928-933 (2013); doi:10.1038/nbt.2678; WO2014/165707, содержание каждой из которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

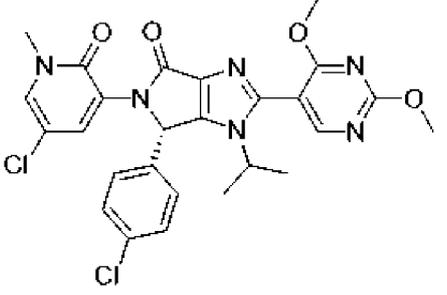
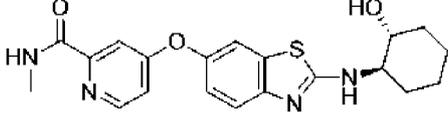
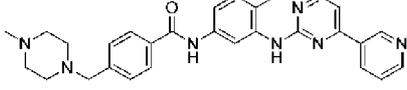
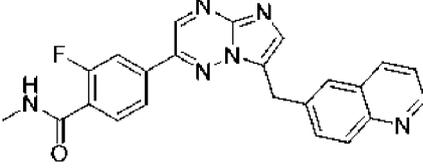
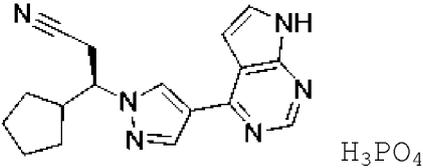
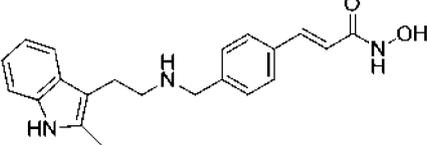
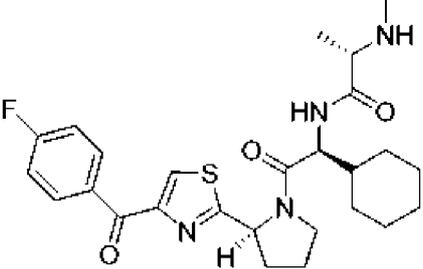
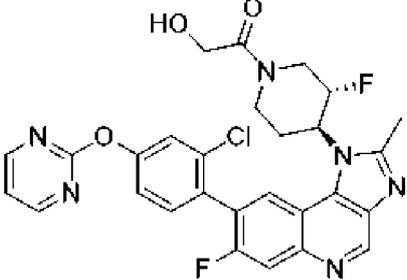
В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или соединения в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемые соль, гидрат, сольват, пролекарство на их основе, их стереоизомер или таутомер по настоящему изобретению применяют в комбинации с одним или несколькими из терапевтических средств, перечисленных в таблице 13 или перечисленных в патенте и заявках на патенты, процитированных в таблице 13, для лечения рака. Каждая публикация, перечисленная в таблице 13, включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте, включая все структурные формулы в ней.

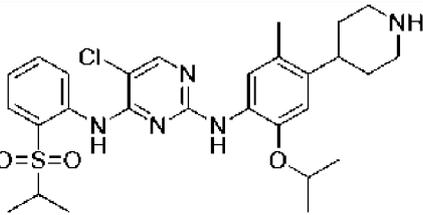
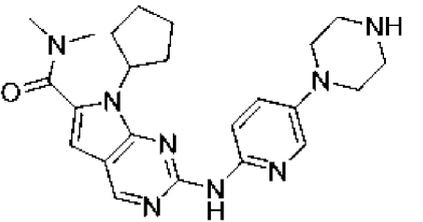
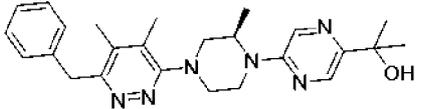
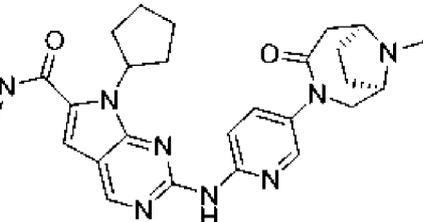
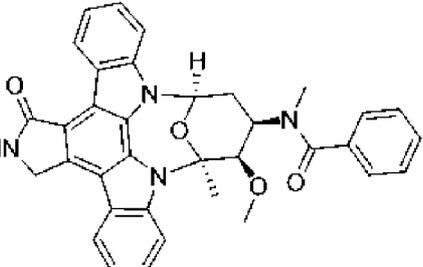
Таблица 13.

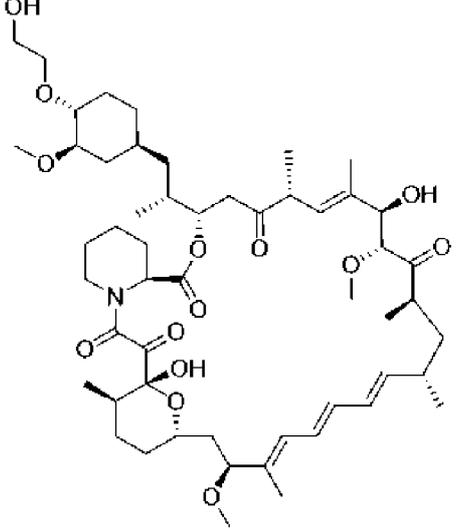
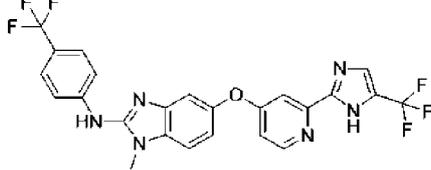
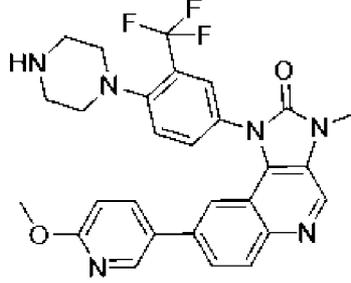
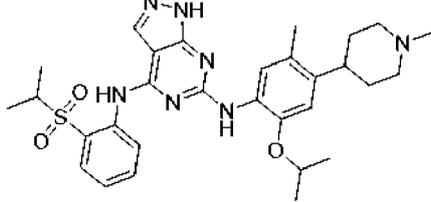
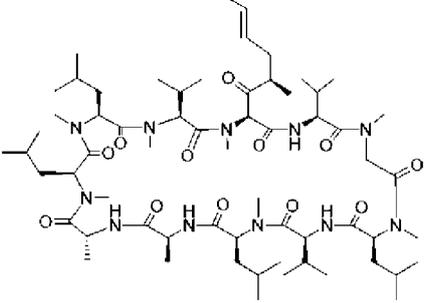
№ второго средства	Непатентован ное наименование Торговое наименование	Структура соединения	Патенты/ публикации заявок на патент
--------------------------	---	----------------------	---

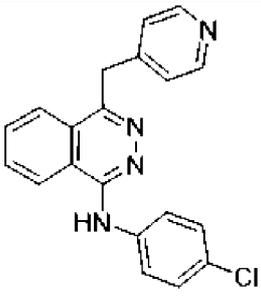
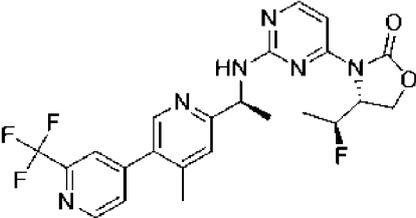
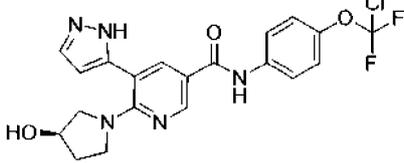
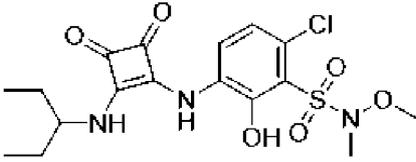
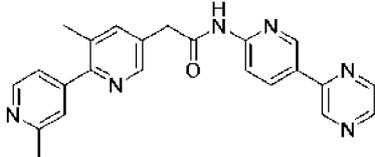
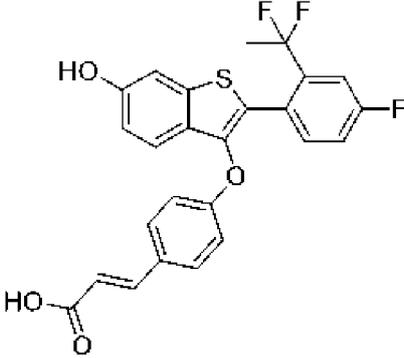
A1	Сотрастаурин		<p>EP 1682103 US 2007/142401 WO 2005/039549</p>
A2	<p>Моногидрат нилотиниба- HCl TASIGNA®</p>	 <p>HCl • H₂O</p>	<p>WO 2004/005281 US 7169791</p>
A3			<p>WO2011/023773</p>
A4			<p>WO2012/149413</p>
A6			<p>WO 2010/029082</p>

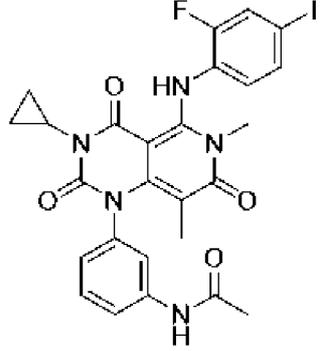
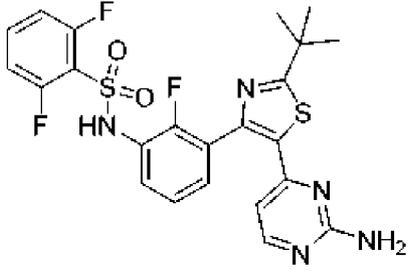
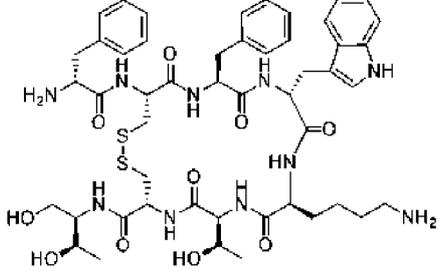
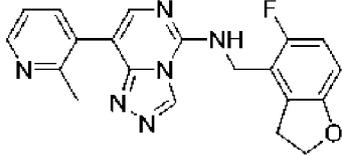
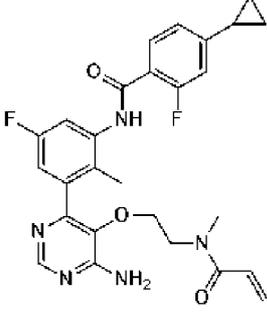
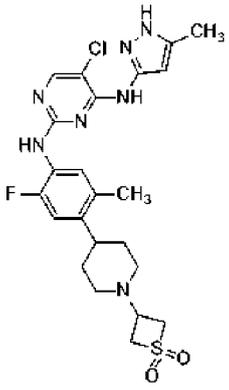
A7			WO2015/107493
A8			WO2015/107495
A9			WO 2011/076786
A10	Деферазирокс EXJADE®		WO 1997/049395
A11	Летрозол FEMARA®		US 4978672
A12			WO 2013/124826 US 2013/0225574

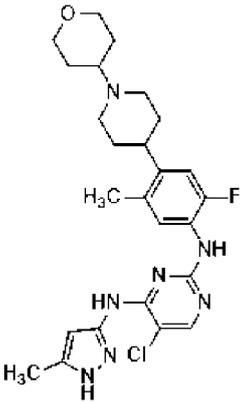
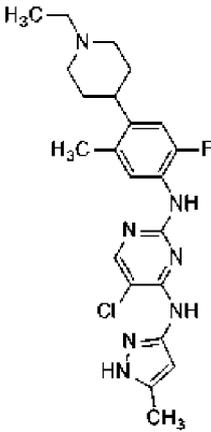
A13			WO 2013/111105
A14			WO2007/121484
A15	Мезилат иматиниба GLEEVEC®	 <p data-bbox="818 741 963 770">Мезилат</p>	WO 1999/003854
A16	Капматиниб	 <p data-bbox="687 1005 1094 1034">Дигидрохлоридная соль</p>	EP 2099447 US 7767675 US 8420645
A17	Фосфат руксолитиниб а JAKAFI®	 <p data-bbox="1018 1211 1106 1240">H₃PO₄</p>	WO 2007/070514 EP 2474545 US 7598257 WO 2014/018632
A18	Панобиностат		WO 2014/072493 WO 2002/022577 EP 1870399
A20			WO 2008/016893 EP 2051990 US 8552003
A21			WO2015/022662

A22	Церитиниб ZYKADIA™		WO 2008/073687 US 8039479
A23	Рибоциклиб KISQALI®		US 8415355 US 8685980
A24			WO 2010/007120
A26			WO 2011/101409
A27		Моноклональное антитело человека к HER3	WO 2012/022814 EP 2606070 US 8735551
A28		Конъюгат антитела и лекарственного средства (ADC)	WO 2014/160160
A29		Моноклональное антитело или Fab, направленные против M-CSF	WO 2004/045532
A30	Мидостаурин		WO 2003/037347; EP 1441737 US 2012/252785

A31	Эверолимус AFINITOR®		WO 1994/009010 WO 2014/085318
A32			WO 2007/030377 US 7482367
A34			WO 2006/122806
A35			WO 2008/073687 US 8372858
A36	Валсподар AMDRAY™		EP 296122

А37	Сукцинат ваталаниба	 <p>Сукцинат</p>	WO 98/35958
А38			WO2014/141104
А39	Асциминиб		WO2013/171639 WO2013/171640 WO2013/171641 WO2013/171642
А42		 <p>или его холиновая соль</p>	WO2010/015613 WO2013030803 US 7989497
А43			WO 2017/025918 WO2011/121418 US 8796284
А44			WO2010/101849
А45			WO2014/130310

A46	Траметиниб		WO2005/121142 US 7378423
A47	Дабрафениб		WO 2009/137391 US 7994185
A49	Октреотид		US 4395403 EP 0029579
A50			WO 2016/103155 US 9580437 EP 3237418
A51			US 9512084 WO/2015/079417
A52			WO 2010/002655 US 8519129

A53			WO 2010/002655 US 8519129
A54			WO 2010/002655

Антагонисты эстрогеновых рецепторов

В некоторых вариантах осуществления антагонист эстрогенового рецептора (ER) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления антагонист эстрогенового рецептора представляет собой селективное средство деградации эстрогенового рецептора (SERD). SERD представляют собой антагонисты эстрогенового рецептора, которые связываются с рецептором и приводят к, например, деградации или супрессии функции рецептора (Boer K. et al., (2017) *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 9(7): 465-479). ER представляет собой активируемый гормонами фактор транскрипции, важный, например, для роста, развития и физиологии репродуктивной системы человека. ER активируется, например, гормоном эстрогеном (17-бета-эстрадиолом). Экспрессия и передача сигнала ER задействованы при видах рака (например, рака молочной железы), например, при ER-положительном (ER+) раке

молочной железы. В некоторых вариантах осуществления SERD выбран из LSZ102, фулвестранта, бриланестранта или элацестранта.

Иллюстративные антагонисты эстрогеновых рецепторов

В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2014/130310, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает LSZ102. LSZ102 имеет химическое название (E)-3-(4-((2-(2-(1,1-дифторэтил)-4-фторфенил)-6-гидроксibenзо[b]тиофен-3-ил)окси)фенил)акриловая кислота.

Другие иллюстративные антагонисты эстрогеновых рецепторов

В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает фулвестрант (регистрационный номер по CAS: 129453-61-8) или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2001/051056, которая включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. Фулвестрант также известен как ICI 182780, ZM 182780, FASLODEX® или $(7\alpha, 17\beta)$ -7-{9-[(4,4,5,5,5-пентафторпентил)сульфинил]нонил}эстра-1,3,5(10)-триен-3,17-диол. Фулвестрант представляет собой высокоаффинный антагонист эстрогенового рецептора с IC₅₀, составляющей 0,29 нМ.

В некоторых вариантах осуществления SERD предусматривает элацестрант (регистрационный номер по CAS: 722533-56-4) или соединение, раскрытое в патенте США № 7612114, который включен посредством ссылки во всей своей полноте. Элацестрант также известен как RAD1901, ER-306323 или (6R)-6-{2-[этил({4-[2-(этиламино)этил]фенил)метил)амино]-4-метоксифенил}-5,6,7,8-тетрагидронафталин-2-ол. Элацестрант представляет собой нестероидный комбинированный селективный модулятор эстрогенового рецептора (SERM) и SERD, характеризующийся биодоступностью при пероральном применении. Элацестрант также раскрыт, например, в Garner F et al., (2015) Anticancer Drugs 26(9):948-56.

В некоторых вариантах осуществления SERD представляет собой бриланестрант (регистрационный номер по CAS: 1365888-06-7) или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2015/136017, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте. Бриланестрант также известен как GDC-0810, ARN810, RG-6046, RO-7056118 или (2E)-3-{4-[(1E)-2-(2-хлор-4-фторфенил)-1-(1H-индазол-5-ил)бут-1-ен-1-ил]фенил}проп-2-еновая кислота. Бриланестрант представляет собой селективный SERD нового поколения, характеризующийся биодоступностью при пероральном

применении, с IC50, составляющей 0,7 нМ. Бриланестрант также раскрыт, например, в Lai A. et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58 (12): 4888-4904.

В некоторых вариантах осуществления SERD выбран из RU 58668, GW7604, AZD9496, базедоксифена, пипендоксифена, арзоксифена, OP-1074 или аколбифена, например, как раскрыто в McDonnell et al. (2015) Journal of Medicinal Chemistry 58(12) 4883-4887. Другие иллюстративные антагонисты эстрогенового рецептора раскрыты, например, в WO 2011/156518, WO 2011/159769, WO 2012/037410, WO 2012/037411 и US 2012/0071535, все из которых включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Ингибиторы CDK4/6

В некоторых вариантах осуществления ингибитор циклин-зависимых киназ 4 или 6 (CDK4/6) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 выбран из рибоциклиба, абемациклиба (Eli Lilly) или палбоциклиба.

Иллюстративные ингибиторы CDK4/6

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает рибоциклиб (регистрационный номер по CAS: 1211441-98-3) или соединение, раскрытое в патентах США №№ 8415355 и 8685980, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2010/020675 и патентах США №№ 8415355 и 8685980, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает рибоциклиб (регистрационный номер по CAS: 1211441-98-3). Рибоциклиб также известен как LEE011, KISQALI® или 7-циклопентил-N,N-диметил-2-(5-(пиперазин-1-ил) пиридин-2-ил) амино)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-6-карбоксамид.

Другие иллюстративные ингибиторы CDK4/6

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает абемациклиб (регистрационный номер по CAS: 1231929-97-7). Абемациклиб также известен как LY835219 или N-[5-

[(4-этил-1-пиперазинил) метил] -2-пиридирил] -5-фтор-4- [4-фтор-2-метил-1- (1-метилэтил) -1Н-бензимидазол-6-ил] -2-пиримидинамин.

Абемациклиб представляет собой ингибитор CDK, селективный в отношении CDK4 и CDK6, и раскрытый, например, в Torres-Guzman R *et al.* (2017) *Oncotarget* 10.18632/oncotarget.17778.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CDK4/6 предусматривает палбоциклиб (регистрационный номер по CAS: 571190-30-2). Палбоциклиб также известен как PD-0332991, IBRANCE® или 6-ацетил-8-циклопентил-5-метил-2- { [5- (1-пиперазинил) -2-пиридирил] амино } пиридо [2, 3-d] пиримидин-7 (8Н) -он. Палбоциклиб ингибирует CDK4 с IC50, составляющей 11 нМ, и ингибирует CDK6 с IC50, составляющей 16 нМ, и раскрыт, например, в Finn *et al.* (2009) *Breast Cancer Research* 11(5):R77.

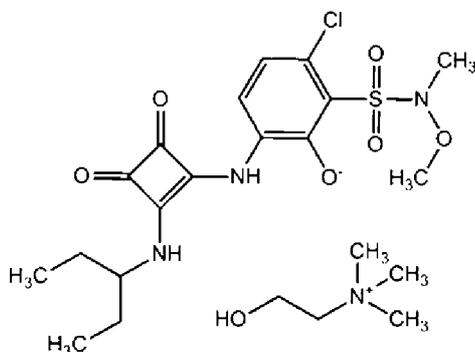
Ингибиторы CXCR2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор хемокинового (мотив С-Х-С) рецептора 2 (CXCR2) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 выбран из 6-хлор-3- ((3,4-диоксо-2- (пентан-3-иламино) циклобут-1-ен-1-ил) амино) -2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамида, данириксина, репариксина или навариксина.

Иллюстративные ингибиторы CXCR2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 содержит соединение, раскрытое в патентах США №№ 7989497, 8288588, 8329754, 8722925, 9115087, публикациях заявок на патенты США №№ US 2010/0152205, US 2011/0251205 и US 2011/0251206 и публикациях международных заявок №№ WO 2008/061740, WO 2008/061741, WO 2008/062026, WO 2009/106539, WO 2010/063802, WO 2012/062713, WO 2013/168108, WO 2010/015613 и WO 2013/030803. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает 6-хлор-3- ((3,4-диоксо-2- (пентан-3-иламино) циклобут-1-ен-1-ил) амино) -2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамид или его холиновую соль. В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает холиновую соль 6-хлор-3- ((3,4-диоксо-2- (пентан-3-иламино) циклобут-1-ен-1-ил) амино) -2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамида. В некоторых вариантах осуществления

ингибитор CXCR2 представляет собой 2-гидрокси-N, N,N-триметилэтан-1-аминий-3-хлор-6-({3,4-диоксо-2-[(пентан-3-ил)амино]циклобут-1-ен-1-ил}амино)-2-(N-метокси-N-метилсульфамоил) фенолат (т. е. холиновую соль 6-хлор-3-((3,4-диоксо-2-(пентан-3-иламино)циклобут-1-ен-1-ил)амино)-2-гидрокси-N-метокси-N-метилбензолсульфонамида) и имеет следующую химическую структуру:



Другие иллюстративные ингибиторы CXCR2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает данириксин (регистрационный номер по CAS: 954126-98-8). Данириксин также известен как GSK1325756 или 1-(4-хлор-2-гидрокси-3-пиперидин-3-илсульфонилфенил)-3-(3-фтор-2-метилфенил)мочевина. Данириксин раскрыт, например, в Miller *et al. Eur J Drug Metab Pharmacokinet* (2014) 39:173-181; и Miller *et al. BMC Pharmacology and Toxicology* (2015), 16:18.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает репариксин (регистрационный номер по CAS: 266359-83-5). Репариксин также известен как репертаксин или (2R)-2-[4-(2-метилпропил)фенил]-N-метилсульфонилпропанамид. Репариксин представляет собой неконкурентный аллостерический ингибитор CXCR1/2. Репариксин раскрыт, например, в Zarbock *et al. Br J Pharmacol.* 2008; 155(3):357-64.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор CXCR2 предусматривает навариксин. Навариксин также известен как МК-7123, SCH 527123, PS291822 или 2-гидрокси-N, N-диметил-3-[[2-[[[(1R)-1-(5-метилфуран-2-ил)пропил]амино]-3,4-диоксоциклобутен-1-ил]амино]бензамид. Навариксин раскрыт, например, в Ning *et al. Mol Cancer Ther.* 2012; 11(6):1353-64.

Средства, связывающие CSF-1/1R

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или

35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, выбрано из ингибитора макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF), например моноклонального антитела или Fab к M-CSF (например, MCS110), ингибитора тирозинкиназы CSF-1R (например, 4-((2-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамида или BLZ945), ингибитора рецепторной тирозинкиназы (RTK) (например, пексидартиниба) или антитела, целенаправленно воздействующего на CSF-1R (например, эмактузумаба или FPA008). В некоторых вариантах осуществления ингибитор CSF-1/1R представляет собой BLZ945. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой MCS110. В других вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой пексидартиниб.

Иллюстративные средства, связывающие CSF-1

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает ингибитор макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF). M-CSF также иногда известен как CSF-1. В определенных вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой антитело к CSF-1 (например, MCS110). В других вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой ингибитор CSF-1R (например, BLZ945).

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает моноклональное антитело или Fab к M-CSF (например, MCS110/H-RX1) или средство, связывающее CSF-1, раскрытое в публикациях международных заявок № WO 2004/045532 и WO 2005/068503, включая H-RX1 или 5H4 (например, молекулу или Fab-фрагмент антитела к M-CSF), и US9079956, причем указанные заявки и патент включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Таблица 13а. Аминокислотные и нуклеотидные последовательности иллюстративной молекулы антитела к M-CSF (MCS110)

(H-RX1) HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSDYSITSDYAWNWIQFPGKGLEWNGYI SYSGSTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLQLNSVTAADTAVYYCASFDYANA MDYWGGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS NTKVDKRVKPKCDKTHNCPPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV
---------------	---

	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGIFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 271)
(H-RX1) LC	DIVLTQSPAFLSVTPGEEKVFTFCQASQSIGTSTIHWYQQKTDQAPKLLIKYAS ESISGIPSRFSGSGGTDFTLTISVVEAEDAADYYCQQINSWPTTFGGGTKL EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS FNRGEC (SEQ ID NO: 272)
Тяжелая цепь CDR1 (Kabat)	SDYAWN (SEQ ID NO: 273)
Тяжелая цепь CDR2 (Kabat)	YISYSGSTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 274)
Тяжелая цепь CDR3 (Kabat)	FDYAHAMDY (SEQ ID NO: 275)
Легкая цепь CDR1 (Kabat)	QASQSIGTSTIHWY (SEQ ID NO: 276)
Легкая цепь CDR2 (Kabat)	YASESIS (SEQ ID NO: 277)
Легкая цепь CDR3 (Kabat)	QQINSWPTT (SEQ ID NO: 278)

В другом варианте осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает ингибитор тирозинкиназы CSF-1R, 4-((2-

((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)амино)бензо[d]тиазол-6-ил)окси)-N-метилпиколинамид (BLZ945), или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2007/121484 и патентах США №№ 7553854, 8173689 и 8710048, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Другие иллюстративные средства, связывающие CSF-1/1R

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, предусматривает пексидартиниб (регистрационный номер по CAS 1029044-16-3). Пексидартиниб также известен как PLX3397 или 5-((5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-N-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-амин. Пексидартиниб является низкомолекулярным ингибитором рецепторных тирозинкиназ (RTK) KIT, CSF1R и FLT3. FLT3, CSF1R и FLT3 сверхэкспрессируются или являются мутировавшими во множестве типов раковых клеток и играют важные роли в пролиферации и метастазировании опухолевых клеток. PLX3397 может связываться с рецептором фактора роста стволовых клеток (KIT), рецептором колониестимулирующего фактора-1 (CSF1R) и FMS-подобной тирозинкиназой 3 (FLT3) и ингибировать их фосфорилирование, что может привести к подавлению пролиферации опухолевых клеток и отрицательному модулированию макрофагов, остеокластов и тучных клеток, вовлеченных в остеолитическое метастатическое заболевание.

В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой эмактузумаб. Эмактузумаб также известен как RG7155 или R05509554. Эмактузумаб представляет собой гуманизированное антитело mAb IgG1, целенаправленно воздействующее на CSF1R. В некоторых вариантах осуществления средство, связывающее CSF-1/1R, представляет собой FPA008. FPA008 представляет собой гуманизированное антитело mAb, которое ингибирует CSF1R.

Антагонисты A2aR

В некоторых вариантах осуществления антагонист аденозинового рецептора A2a (A2aR) (например, ингибитор пути A2aR, например, ингибитор аденозина, например, ингибитор A2aR или CD-73) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR выбран из PBF509 (NIR178)

(Palobiofarma/Novartis), CPI444/V81444 (Corvus/Genentech), AZD4635/HTL-1071 (AstraZeneca/Heptares), випаденанта (Redox/Juno), GBV-2034 (Globavir), AB928 (Arcus Biosciences), теофиллина, истрадефиллина (Kyowa Hakko Kogyo), тозадананта/SYN-115 (Acorda), KW-6356 (Kyowa Hakko Kogyo), ST-4206 (Leadiant Biosciences) и преладананта/SCH 420814 (Merck/Schering).

Иллюстративные антагонисты A2aR

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR предусматривает PBF509 (NIR178) или соединение, раскрытое в патенте США № 8796284 или в публикации международной заявки № WO 2017/025918, включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. PBF509 (NIR178) также известен как NIR178.

Другие иллюстративные антагонисты A2aR

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR предусматривает CPI444/V81444. CPI-444 и другие антагонисты A2aR раскрыты в публикации международной заявки № WO 2009/156737, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой (S)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой (R)-7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин или его рацемат. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой 7-(5-метилфуран-2-ил)-3-((6-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)метил)пиридин-2-ил)метил)-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой AZD4635/HTL-1071. Антагонисты A2aR раскрыты в публикации международной заявки № WO 2011/095625, включенной в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой 6-(2-хлор-6-метилпиридин-4-ил)-5-(4-фторфенил)-1,2,4-триазин-3-амин.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой ST-4206 (Leadiant Biosciences). В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR является антагонистом A2aR, описанным в патенте США № 9133197, включенном в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR является антагонистом A2aR, описанным в патентах США №№ 8114845 и 9029393, публикациях заявок на патент США №№ 2017/0015758 и 2016/0129108, включенных в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой истрадефиллин (регистрационный номер по CAS: 155270-99-8). Истрадефиллин также известен как KW-6002 или 8-[(E)-2-(3,4-диметоксифенил)винил]-1,3-диэтил-7-метил-3,7-дигидро-1H-пурин-2,6-дион. Истрадефиллин раскрыт, например, в LeWitt et al. (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295-302.

В определенных вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой тозаденант (Biotie). Тозаденант также известен как SYN115 или 4-гидрокси-N-(4-метокси-7-морфолин-4-ил-1,3-бензотиазол-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксамид. Тозаденант блокирует эффект эндогенного аденозина в отношении рецепторов A2a, что приводит к усилению эффекта дофамина в отношении рецептора D2 и подавлению эффекта глутамата в отношении рецептора mGluR5. В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой преладенант (регистрационный номер по CAS: 377727-87-2). Преладенант также известен как SCH 420814 или 2-(2-фуранил)-7-[2-[4-[4-(2-метоксиэтокси)фенил]-1-пиперазинил]этил]7H-пиразоло[4,3-e][1,2,4]триазоло[1,5-c]пиримидин-5-амин. Преладенант был разработан как лекарственное средство, действующее в качестве эффективного и селективного антагониста аденозинового рецептора A2A.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой випаденант. Випаденант также известен как ВІІВ014, V2006 или 3-[(4-амино-3-метилфенил)метил]-7-(фуран-2-ил)триазоло[4,5-d]пиримидин-5-амин. Другие иллюстративные антагонисты A2aR включают, например, ATL-444, MSX-3, SCH-58261, SCH-412348, SCH-442416, VER-6623, VER-6947, VER-7835, CGS-15943 и ZM-241385.

В некоторых вариантах осуществления антагонист A2aR представляет собой антагонист пути с участием A2aR (например, ингибитор CD-73, например, антител к CD73), представляет собой MEDI9447. MEDI9447 представляет собой моноклональное антитело, специфичное к CD73. Целенаправленное воздействие на внеклеточное продуцирование аденозина под действием CD73 может ослаблять иммуносупрессивные эффекты аденозина. Сообщалось, что MEDI9447

обладает рядом форм активности, например, ингибированием активности эктонуклеотидазы CD73, ослаблением AMP-опосредованной супрессии лимфоцитов и подавлением роста сингенных опухолей. MEDI9447 может управлять изменениями как в миелоидных, так и лимфоидных популяциях инфильтрирующих лейкоцитов в микроокружении опухоли. Эти изменения включают, например, увеличение количества CD8+ эффекторных клеток и активированных макрофагов, а также снижение доли супрессорных клеток миелоидного происхождения (MDSC) и регуляторных Т-лимфоцитов.

Ингибиторы IDO

В некоторых вариантах осуществления ингибитор индоламин-2,3-диоксидазы (IDO) и/или триптофан-2,3-диоксидазы (TDO) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO выбран из (4E)-4-[(3-хлор-4-фторанилино)-нитрозометилиден]-1,2,5-оксадиазол-3-амин (также известного как эпикадостат или INCB24360), индоксимода (), (1-метил-D-триптофан), α -циклогексил-5H-имидазо[5,1-a]изоиндол-5-этанола (также известного как NLG919), индоксимода и BMS-986205 (ранее F001287).

Иллюстративные ингибиторы IDO

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой индоксимод (New Link Genetics). Индоксимод, который представляет собой D-изомер 1-метилтриптофана, является перорально вводимым низкомолекулярным ингибитором метаболического пути с участием индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO), который нарушает механизмы, благодаря которым опухоли избегают иммуноопосредованного разрушения.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой NLG919 (New Link Genetics). NLG919 является эффективным ингибитором пути с участием IDO (индоламин-(2,3)-диоксигеназы) с K_i/EC_{50} , составляющей 7 нМ/75 нМ в бесклеточных анализах.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой эпикадостат (регистрационный номер по CAS: 1204669-58-8). Эпикадостат также известен как INCB24360 или INCB024360 (Incyte). Эпикадостат является эффективным и

селективным ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO1) с IC50, составляющей 10 нМ, с высокой селективностью по сравнению с другими родственными ферментами, такими как IDO2 или триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IDO/TDO представляет собой F001287 (Flexus/BMS). F001287 является низкомолекулярным ингибитором индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (IDO1).

Агонисты STING

В некоторых вариантах осуществления применяют агонист STING в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой циклический динуклеотид, например, циклический динуклеотид, который содержит пуриновые или пиримидиновые нуклеотидные основания (например, аденозиновые, гуаниновые, урациловые, тиминового или цитозинового нуклеотидные основания). В некоторых вариантах осуществления нуклеотидные основания циклического динуклеотида предусматривают одно и то же нуклеотидное основание или разные нуклеотидные основания.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит аденозиновое или гуанозиновое нуклеотидное основание. В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит одно аденозиновое нуклеотидное основание и одно гуанозиновое нуклеотидное основание. В некоторых вариантах осуществления агонист STING содержит два аденозиновых нуклеотидных основания или два гуанозиновых нуклеотидных основания.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING предусматривает модифицированный циклический динуклеотид, например, содержащий модифицированное нуклеотидное основание, модифицированную рибозу или модифицированную фосфатную связь. В некоторых вариантах осуществления модифицированный циклический динуклеотид содержит модифицированную фосфатную связь, например, тиофосфат.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING предусматривает циклический динуклеотид (например, модифицированный циклический динуклеотид) с 2',5'- или 3',5'-

фосфатными связями. В некоторых вариантах осуществления агонист STING предусматривает циклический динуклеотид (например, модифицированный циклический динуклеотид) со стереохимией Rp или Sp вокруг фосфатных связей.

В некоторых вариантах осуществления агонист STING представляет собой МК-1454 (Merck). МК-1454 представляет собой циклический динуклеотид, стимулятор генов интерферона (STING), агонист, который активирует путь STING. Иллюстративный агонист STING раскрыт, например, в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO 2017/027645.

Ингибиторы галектина

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, например, ингибитор галектина-1 или ингибитор галектина-3, применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит ингибитор галектина-1 и ингибитор галектина-3. В некоторых вариантах осуществления комбинация содержит биспецифический ингибитор (например, молекулу биспецифического антитела), целенаправленно воздействующий как на галектин-1, так и на галектин-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина выбран из молекулы антитела к галектину, GR-MD-02 (Galectin Therapeutics), галектин-3С (Mandal Med), ангинекса или ОТХ-008 (OncoEthix, Merck). Галектины представляют собой семейство белков, которые связываются с бета-галактозидазными сахарами.

Семейство белков галектинов включает по меньшей мере галектин-1, галектин-2, галектин-3, галектин-4, галектин-7 и галектин-8. Галектины также называют лектинами S-типа, и они являются растворимыми белками, обладающими, например, внутриклеточными и внеклеточными функциями.

Галектин-1 и галектин-3 экспрессируются на высоком уровне в различных типах опухолей. Галектин-1 и галектин-3 могут стимулировать ангиогенез и/или перепрограммировать миелоидные клетки в направлении проопухолевого фенотипа, например, усиливать иммуносупрессию от миелоидных клеток. Растворимая форма галектина-3 может также инактивировать инфильтрирующие Т-клетки и/или связываться с ними.

Иллюстративные ингибиторы галектина

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела. В одном варианте осуществления молекула антитела является молекулой моноспецифического антитела и связывает один эпитоп. Например, молекула моноспецифического антитела, характеризующаяся множеством последовательностей переменного домена иммуноглобулина, каждая из которых связывает один и тот же эпитоп. В одном варианте осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела к галектину, например, антитела к галектину-1 или антитела к галектину-3. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела к галектину-1. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу антитела к галектину-3.

В одном варианте осуществления молекула антитела представляет собой молекулу полиспецифического антитела, например, она содержит множество последовательностей переменных доменов иммуноглобулина, причем первая последовательность переменного домена иммуноглобулина из множества характеризуется специфичностью связывания с первым эпитопом, а вторая последовательность переменного домена иммуноглобулина из множества характеризуется специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, например, на одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на разных антигенах, например, разных белках (или разных субъединицах мультимерного белка). В одном варианте осуществления молекула полиспецифического антитела содержит третий, четвертый или пятый переменные домены иммуноглобулина. В одном варианте осуществления молекула полиспецифического антитела представляет собой молекулу биспецифического антитела, молекулу триспецифического антитела или молекулу тетраспецифического антитела.

В одном варианте осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу полиспецифического антитела. В одном варианте осуществления молекула полиспецифического антитела

представляет собой молекулу биспецифического антитела. Биспецифическое антитело характеризуется специфичностью в отношении не более двух антигенов. Молекула биспецифического антитела характеризуется наличием первой последовательности вариабельного домена иммуноглобулина, которая характеризуется специфичностью связывания с первым эпитопом, и второй последовательности вариабельного домена иммуноглобулина, которая характеризуется специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на одном и том же антигене, например, на одном и том же белке (или субъединице мультимерного белка). В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы не перекрываются. В одном варианте осуществления первый и второй эпитопы находятся на разных антигенах, например, разных белках (или разных субъединицах мультимерного белка). В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит последовательность вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые характеризуются специфичностью связывания с первым эпитопом, и последовательность вариабельного домена тяжелой цепи и последовательность вариабельного домена легкой цепи, которые характеризуются специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит полуантитело, характеризующееся специфичностью связывания с первым эпитопом, и полуантитело, характеризующееся специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит полуантитело или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания с первым эпитопом, и полуантитело или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела содержит scFv или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания с первым эпитопом, и scFv или его фрагмент, характеризующиеся специфичностью связывания со вторым эпитопом. В одном варианте осуществления ингибитор галектина представляет собой молекулу биспецифического антитела. В одном варианте осуществления первый эпитоп размещен на галектине-1 и второй эпитоп размещен на галектине-3.

Протоколы для получения молекул биспецифических или

гетеродимерных антител являются известными из уровня техники, в том числе без ограничения, например, подход "выступ в углубление", описанный, например, в US 5731168; спаривание Fc с применением направленного электростатического взаимодействия, как описано, например, в WO 09/089004, WO 06/106905 и WO 2010/129304; образование гетеродимеров посредством конструирования доменов с обменом нитей (SEED), как описано, например, в WO 07/110205; обмен Fab-плечами, как описано, например, в WO 08/119353, WO 2011/131746 и WO 2013/060867; двойные конъюгаты антител, например, получаемые путем сшивания антител с получением биспецифической структуры с применением гетеробифункционального реагента, содержащего реакционноспособную аминогруппу и реакционноспособную сульфгидрильную группу, как описано, например, в US 4433059; детерминанты биспецифических антител, получаемые путем рекомбинации полуантител (пары тяжелая-легкая цепь или Fab) из разных антител посредством цикла восстановления и окисления дисульфидных связей между двумя тяжелыми цепями, как описано, например, в US 4444878; трифункциональные антитела, например, три Fab'-фрагмента, сшитые с помощью реакционноспособных сульфгидрильных групп, как описано, например, в US 5273743; биосинтетические связывающие белки, например, пара scFv, сшитых с помощью C-концевых хвостов, предпочтительно путем химического сшивания посредством дисульфидных связей или реакционноспособных аминогрупп, как описано, например, в US 5534254; бифункциональные антитела, например, Fab-фрагменты с различной специфичностью связывания, димеризованные с помощью лейциновых "застежек" (например, c-fos и c-jun), заменивших константный домен, как описано, например, в US 5582996; биспецифические и олигоспецифические моно- и олиговалентные рецепторы, например, VH-CN1-области двух антител (два Fab-фрагмента), связанные с помощью полипептидного спейсера между CN1-областью одного антитела и VH-областью другого антитела, обычно с ассоциированными легкими цепями, как описано, например, в US 5591828; биспецифические конъюгаты ДНК-антитела, например, получаемые путем сшивания антител или Fab-фрагментов с помощью двухнитевого фрагмента ДНК, как описано, например, в US 5635602; биспецифические слитые белки, например, экспрессионную конструкцию, содержащую два scFv с гидрофильным спиральным пептидным линкером между ними и полной константной областью, как описано, например, в US 5637481; поливалентные и полиспецифические связывающие белки, например,

димер полипептидов, содержащий первый домен с областью связывания вариабельной области тяжелой цепи Ig и второй домен с областью связывания вариабельной области легкой цепи Ig, как правило, называемые диателами (также раскрыты структуры более высокого порядка для создания биспецифических, триспецифических или тетраспецифических молекул, как описано, например, в US 5837242; конструкции миниантител со связанными VL- и VH-цепями, дополнительно соединенными пептидными спейсерами с шарнирной областью антитела и СН3-областью, которые могут быть димеризованы с образованием биспецифических/поливалентных молекул, как описано, например, в US 5837821; VH- и VL-домены, связанные коротким пептидным линкером (например, 5 или 10 аминокислот) или вовсе не имеющие линкера, в любой ориентации, которые могут образовывать димеры с образованием биспецифических диател; тримеры и тетрамеры, как описано, например, в US 5844094; последовательность из VH-доменов (или VL-доменов у представителей семейства), соединенных пептидными связями со сшиваемыми группами на С-конце, дополнительно ассоциированных с VL-доменами с образованием последовательно соединенных Fv (или scFv), как описано, например, в US 5864019; и одноцепочечные связывающие полипептиды как с VH-, так и с VL-доменами, связанными с помощью пептидного линкера, объединенные в поливалентные структуры посредством нековалентного или химического сшивания с образованием, например, гомобивалентных, гетеробивалентных, тривалентных и тетравалентных структур с применением формата как типа scFv, так и типа диатела, как описано, например, в US 5869620. Дополнительные иллюстративные полиспецифические и биспецифические молекулы и способы их получения можно найти, например, в US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670453, US6743896, US6809185, US6833441, US7129330, US7183076, US7521056, US7527787, US7534866, US7612181, US2002/004587A1, US2002/076406A1, US2002/103345A1, US2003/207346A1, US2003/211078A1, US2004/219643A1, US2004/220388A1, US2004/242847A1, US2005/003403A1, US2005/004352A1, US2005/069552A1, US2005/079170A1, US2005/100543A1, US2005/136049A1, US2005/136051A1, US2005/163782A1, US2005/266425A1, US2006/083747A1, US2006/120960A1, US2006/204493A1, US2006/263367A1, US2007/004909A1, US2007/087381A1, US2007/128150A1, US2007/141049A1, US2007/154901A1, US2007/274985A1,

US2008/050370A1, US2008/069820A1, US2008/152645A1,
 US2008/171855A1, US2008/241884A1, US2008/254512A1,
 US2008/260738A1, US2009/130106A1, US2009/148905A1,
 US2009/155275A1, US2009/162359A1, US2009/162360A1,
 US2009/175851A1, US2009/175867A1, US2009/232811A1,
 US2009/234105A1, US2009/263392A1, US2009/274649A1, EP346087A2,
 WO00/06605A2, WO02/072635A2, WO04/081051A1, WO06/020258A2,
 WO2007/044887A2, WO2007/095338A2, WO2007/137760A2,
 WO2008/119353A1, WO2009/021754A2, WO2009/068630A1, WO91/03493A1,
 WO93/23537A1, WO94/09131A1, WO94/12625A2, WO95/09917A1,
 WO96/37621A2, WO99/64460A1. Содержание вышеупомянутых заявок
 включено в данный документ посредством ссылки во всей своей
 полноте.

В других вариантах осуществления молекула антитела к галектину, например, антитела к галектину-1 или антитела к галектину-3, (например, молекула моноспецифического, биспецифического или полиспецифического антитела) ковалентно связана, например, слита, с другим партнером, например, с белком, например, в виде слитой молекулы, например, слитого белка. В одном варианте осуществления молекула биспецифического антитела характеризуется первой специфичностью связывания с первой мишенью (например, галектином-1) и второй специфичностью связывания со второй мишенью (например, галектином-3).

В настоящем изобретении предусмотрена выделенная молекула нуклеиновой кислоты, кодирующая любую из вышеупомянутых молекул антитела, векторы и их клетки-хозяева. Молекула нуклеиновой кислоты включает без ограничения РНК, геномную ДНК и cDNA.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид, например, белок, который может связываться с галектином, например, галектином-1 или галектином-3, и ингибировать его функцию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид, который может связываться с галектином-3 и ингибировать его функцию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид галектин-3С. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой ингибитор галектина-3, раскрытый в патенте США № 6770622, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Галектин-3С представляет собой усеченный на N-конце белок галектина-3 и действует, например, как конкурентный ингибитор

галектина-3. Галектин-3С предотвращает связывание эндогенного галектина-3, например, с ламинином на поверхности, например, раковых клеток и другими бета-галактозидазными гликоконъюгатами во внеклеточном матриксе (ECM). Галектин-3С и другие иллюстративные пептиды, ингибирующие галектин, раскрыты в патенте США № 6770622.

В некоторых вариантах осуществления галектин-3С содержит аминокислотную последовательность под SEQ ID NO: 279 или аминокислоту, по сути идентичную (например, на 90, 95 или 99%) ей.

GAPAGPLIVPYNLPLPGGVVPRMLITILGTVKPNANRIALDFQRGNDVAFHFNPRFNEN
NRRVIVCNTKLDNNWGREERQSVFPFESGKPFKIQVLVEPDHFKVAVNDAHLLQYNHRVKKLNE
ISKLGISGDIDITSASYTMI (SEQ ID NO: 279).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид, который может связываться с галектином-1 и ингибировать его функцию. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой пептид ангинекс: ангинекс представляет собой антиангиогенный пептид, который связывается с галектином-1 (Salomonsson E, et al., (2011) Journal of Biological Chemistry, 286(16):13801-13804). Связывание ангинекса с галектином-1 может препятствовать, например, проангиогенным эффектам галектина-1.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, например, галектина-1 или галектина-3, представляет собой молекулу непептидного топомиметика. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, представляющий собой непептидный топомиметик, представляет собой OTX-008 (OncoEthix). В некоторых вариантах осуществления непептидный топомиметик представляет собой непептидный топомиметик, раскрытый в патенте США № 8207228, который включен в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте. OTX-008, также известный как RTX-008 или каликсарен 0118, представляет собой селективный аллостерический ингибитор галектина-1. OTX-008 имеет химическое название: N-[2-(диметиламино)этил]-2-{{[26,27,28-трис({[2-(диметиламино)этил]карбамоил}метокси)пентацикло[19.3.1.1,7.1,.15,]октакоза-1(25),3(28),4,6,9(27),10,12,15,17,19(26),21,23-додекан-25-ил]окси}ацетамид.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина, например, галектина-1 или галектина-3, представляет собой соединение на основе углевода. В некоторых вариантах осуществления ингибитор галектина представляет собой GR-MD-02 (Galectin Therapeutics).

В некоторых вариантах осуществления GR-MD-02 представляет собой ингибитор галектина-3. GR-MD-02 представляет собой полисахарид с наличием галактозы, также называемый, например, галактоарабино-рамногалактуронатом. GR-MD-02 и другие полимеры с наличием галактозы, например, галактоарабино-рамногалактуронаты, раскрыты в патенте США № 8236780 и публикации заявки на патент США № 2014/0086932, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Ингибиторы MEK

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK выбран из траметиниба, селуметиниба, AS703026, VIX 02189, VIX 02188, CI-1040, PD0325901, PD98059, U0126, XL-518, G-38963 или G02443714. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK представляет собой траметиниб.

Иллюстративные ингибиторы MEK

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK представляет собой траметиниб. Траметиниб также известен как JTP-74057, TMT212, N-(3-{3-циклопропил-5-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-6,8-диметил-2,4,7-триоксо-3,4,6,7-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-1(2H)-ил}фенил)ацетамид или Mekinist (номер по CAS 871700-17-3).

Другие иллюстративные ингибиторы MEK

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK предусматривает селуметиниб, который имеет химическое название: (5-[(4-бром-2-хлорфенил)амино]-4-фтор-N-(2-гидроксиэтокси)-1-метил-1H-бензимидазол-6-карбоксамид. Селуметиниб также известен как AZD6244 или ARRY 142886, например, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2003077914.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK предусматривает AS703026, VIX 02189 или VIX 02188.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор MEK предусматривает 2-[(2-хлор-4-йодфенил)амино]-N-(циклопропилметокси)-3,4-дифтор-бензамид (также известный как CI-1040 или PD184352), например, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2000035436).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает N-[(2R)-2,3-дигидроксипропокс]-3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-бензамид (также известный как PD0325901), например, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2002006213).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает 2'-амино-3'-метоксифлавоон (также известный как PD98059), который доступен от Biaffin GmbH & Co., KG, Германия.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метилен]-бутандинитрил (также известный как U0126), например, описанный в патенте США № 2779780).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК предусматривает XL-518 (также известный как GDC-0973) который имеет № по CAS 1029872-29-4 и является доступным от ACC Corp.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК включает G-38963.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор МЕК включает G02443714 (также известный как AS703206)

Дополнительные примеры ингибиторов МЕК раскрыты в WO 2013/019906, WO 03/077914, WO 2005/121142, WO 2007/04415, WO 2008/024725 и WO 2009/085983, содержание которых включено в данный документ посредством ссылки. Дополнительные примеры ингибиторов МЕК предусматривают без ограничения 2,3-бис[амино[(2-аминофенил)тио]метилен]-бутандинитрил (также известный как U0126 и описанный в патенте США № 2779780); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(этиламино)-8,9,16-тригидрокси-3,4-диметил-3,4,9,19-тетрагидро-1H-2-бензоксациклотетрадецин-1,7(8H)-дион (также известный как E6201, описанный в публикации поданной согласно РСТ заявки № WO2003076424); вемурафениб (PLX-4032, CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-дигидроксипропил)-6-фтор-5-(2-фтор-4-йодфениламино)-8-метилпиридо[2,3-d]пиримидин-4,7(3H,8H)-дион (ТАК-733, CAS 1035555-63-5); пимасертиб (AS-703026, CAS 1204531-26-9); 2-(2-фтор-4-йодфениламино)-N-(2-гидроксиэтокси)-1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (AZD 8330) и 3,4-дифтор-2-[(2-фтор-4-йодфенил)амино]-N-(2-гидроксиэтокси)-5-[(3-оксо-[1,2]оксазинан-2-ил)метил]бензамид (CN 4987655 или Ro 4987655).

Ингибиторы с-МЕТ

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-МЕТ применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в

соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. с-MET, рецепторная тирозинкиназа, сверхэкспрессируемая или мутировавшая во множестве типов опухолевых клеток, выполняет ключевые функции в пролиферации опухолевых клеток, выживаемости, инвазии, метастазировании и ангиогенезе опухоли. Ингибирование с-MET может индуцировать гибель клеток среди опухолевых клеток, сверхэкспрессирующих белок с-MET или экспрессирующих конститутивно активируемый белок с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET выбран из капматиниба (INC280), JNJ-3887605, AMG 337, LY2801653, MSC2156119J, кризотиниба, тивантиниба или голватиниба.

Иллюстративные ингибиторы с-MET

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET предусматривает капматиниб (INC280) или соединение, описанное в патентах США №№ 7767675 и US 8461330, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Другие иллюстративные ингибиторы с-MET

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET предусматривает JNJ-38877605. JNJ-38877605 является низкомолекулярным ингибитором с-MET, характеризующимся доступностью при пероральном применении. JNJ-38877605 селективно связывается с с-MET, таким образом ингибируя фосфорилирование с-MET и нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой AMG 208. AMG 208 является селективным низкомолекулярным ингибитором с-MET. AMG 208 ингибирует лигандзависимую и лиганднезависимую активацию с-MET, ингибируя его тирозинкиназную активность, что может приводить к ингибированию роста клеток в опухолях, которые сверхэкспрессируют с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met предусматривает AMG 337. AMG 337 является ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. AMG 337 избирательно связывается с с-MET, таким образом нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met предусматривает LY2801653. LY2801653 является низкомолекулярным ингибитором с-MET, характеризующимся доступностью при пероральном применении. LY2801653 избирательно связывается с с-MET, таким

образом ингибируя фосфорилирование с-MET и нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-Met предусматривает MSC2156119J. MSC2156119J является ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. MSC2156119J избирательно связывается с с-MET, в результате чего происходит ингибирование фосфорилирования с-MET и нарушение путей передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой капматиниб. Капматиниб также известен как INCB028060. Капматиниб является ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. Капматиниб избирательно связывается с с-MET, таким образом ингибируя фосфорилирование с-MET и нарушая пути передачи сигнала, опосредованной с-MET.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET предусматривает кризотиниб. Кризотиниб также известен как PF-02341066. Кризотиниб является аминопиридиновым ингибитором рецепторной тирозинкиназы, являющейся киназой анапластической лимфомы (ALK), и с-MET/рецептора фактора роста гепатоцитов (HGFR), характеризующимся доступностью при пероральном применении. Кризотиниб АТР-конкурентным образом связывается с ALK-киназой и слитыми белками на основе ALK и ингибирует их. Кроме того, кризотиниб ингибирует киназу с-Met и нарушает путь передачи сигнала с участием с-Met. В целом это средство подавляет рост опухолевых клеток.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET включает голватиниб. Голватиниб является двойным ингибитором киназ с-MET и VEGFR-2 с потенциальной противоопухолевой активностью, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. Голватиниб связывается как с с-MET, так и с VEGFR-2 и ингибирует их активность, в результате чего может подавляться рост опухолевых клеток и выживание опухолевых клеток, которые сверхэкспрессируют эти рецепторные тирозинкиназы.

В некоторых вариантах осуществления ингибитор с-MET представляет собой тивантиниб. Тивантиниб также известен как ARQ 197. Тивантиниб является низкомолекулярным ингибитором с-MET, характеризующимся биодоступностью при пероральном применении. Тивантиниб связывается с белком с-MET и нарушает пути передачи сигнала, опосредованной с-MET, что может индуцировать клеточную

гибель опухолевых клеток, сверхэкспрессирующих белок с-MET или экспрессирующих конститутивно активируемый белок с-MET.

Ингибиторы TGF- β

В некоторых вариантах осуществления ингибитор трансформирующего фактора роста бета (также известный как TGF- β , TGF β , TGFb или TGF-бета, применяемые взаимозаменяемо в данном документе) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В определенных вариантах осуществления комбинация, описанная в данном документе, содержит ингибитор трансформирующего фактора роста бета (также известного как TGF- β , TGF β , TGFb или TGF-бета, применяемые взаимозаменяемо в данном документе).

TGF- β принадлежит к большому семейству структурно родственных цитокинов, включающему, например, костные морфогенетические белки (BMP), факторы роста и дифференцировки, активины и ингибины. В некоторых вариантах осуществления ингибиторы TGF- β , описанные в данном документе, могут связывать и/или ингибировать одну или несколько изоформ TGF- β (например, одну, две или все из TGF- β 1, TGF- β 2 или TGF- β 3).

При нормальных условиях TGF- β поддерживает гомеостаз и ограничивает рост эпителиальных, эндотелиальных, нейронных и гемопоэтических клеточных линий, например, путем индуцирования антипролиферативных и апоптических ответов. Канонические и неканонические пути передачи сигнала вовлечены в клеточные ответы на TGF- β . Активация канонического пути TGF- β /Smad может опосредовать антипролиферативные эффекты TGF- β . Неканонический TGF- β путь может активировать дополнительные внутриклеточные пути, например митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B, Rho-подобные GTPазы (Tian *et al. Cell Signal.* 2011; 23(6):951-62; Vlobe *et al. N Engl J Med.* 2000; 342(18):1350-8), таким образом осуществляя модулирование эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) и/или подвижности клеток.

Изменения пути передачи сигнала TGF- β ассоциированы с заболеваниями человека, например, с видами рака, сердечно-сосудистыми заболеваниями, фиброзом, репродуктивными нарушениями и заживлением ран. Не ограничиваясь теорией, полагают, что в

некоторых вариантах осуществления роль TGF- β при раке зависит от условий заболевания (например, стадии опухоли и генетического изменения) и/или клеточного окружения. Например, на поздних стадиях рака TGF- β может модулировать относящийся к раку процесс, например, посредством стимулирования роста опухоли (например, индуцируя EMT), блокирования противоопухолевых иммунных ответов, усиливая опухолеассоциированный фиброз или усиливая ангиогенез (Wakefield and Hill *Nat Rev Cancer*. 2013; 13(5):328-41). В определенных вариантах осуществления комбинацию, содержащую ингибитор TGF- β , описанный в данном документе, применяют для лечения рака на поздней стадии, метастатического рака или прогрессирующего рака.

Доклинические данные указывают на то, что TGF- β выполняет важную функцию в иммунной регуляции (Wojtowicz-Praga *Invest New Drugs*. 2003; 21(1):21-32; Yang *et al. Trends Immunol*. 2010; 31(6):220-7). TGF- β может осуществлять отрицательную регуляцию иммунного ответа хозяина посредством нескольких механизмов, например, сдвига баланса Т-хелперов в направлении иммунного фенотипа Th2; ингибирования противоопухолевых ответов макрофагов Th1-типа и M1-типа; подавления функций цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (CTL), NK-лимфоцитов и дендритных клеток, образования регуляторных CD4+CD25+ Т-клеток или стимулирования макрофагов M2-типа посредством проопухолевой активности, опосредованной секрецией иммуносупрессивных цитокинов (например, IL10 или VEGF), провоспалительных цитокинов (например, IL6, TNF α или IL1), и образования активных форм кислорода (ROS) с генотоксической активностью (Yang *et al. Trends Immunol*. 2010; 31(6):220-7; Truty and Urrutia *Pancreatology*. 2007; 7(5-6):423-35; Achyut *et al Gastroenterology*. 2011; 141(4):1167-78).

Иллюстративные ингибиторы TGF- β

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF- β предусматривает ХОМА 089 или соединение, раскрытое в публикации международной заявки № WO 2012/167143, которая включена посредством ссылки во всей своей полноте.

ХОМА 089 также известен как ХРА.42.089. ХОМА 089 представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело, которое специфично связывает и нейтрализует лиганды TGF-бета 1 и 2.

Вариабельная область тяжелой цепи ХОМА 089 имеет следующую аминокислотную последовательность:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGGLEWMGGIIPIFGTANYAQKF

QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 284) (раскрыта под SEQ ID NO: 6 в WO 2012/167143). Вариабельная область легкой цепи ХОМА 089 имеет следующую аминокислотную последовательность:

SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLLVSEDIIRPSGIPERISGS NSGNTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRDSDQYVFGTGTKVTVLG (SEQ ID NO: 285) (раскрыта под SEQ ID NO: 8 в WO 2012/167143).

ХОМА 089 связывается с изоформами TGF- β человека с высокой аффинностью. Как правило, ХОМА 089 связывается с высокой аффинностью с TGF- β 1 и TGF- β 2 и в меньшей степени с TGF- β 3. В анализах на Biacore K_D ХОМА 089 при взаимодействии с TGF- β человека составляет 14,6 пМ для TGF- β 1, 67,3 пМ для TGF- β 2 и 948 пМ для TGF- β 3. С учетом высокой аффинности связывания со всеми тремя изоформами TGF- β в определенных вариантах осуществления ожидается, что ХОМА 089 будет связываться с TGF- β 1, 2 и 3 при дозе ХОМА 089, описанной в данном документе. ХОМА 089 перекрестно реагирует с TGF- β грызунов и макака-крабоеда и демонстрирует функциональную активность *in vitro* и *in vivo*, что делает грызунов и макака-крабоеда релевантными видами для токсикологических исследований.

Другие иллюстративные ингибиторы TGF- β

В некоторых вариантах осуществления ингибитор TGF- β предусматривает фрезолимумаб (регистрационный номер по CAS: 948564-73-6). Фрезолимумаб также известен как GC1008. Фрезолимумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело, которое связывается с изоформами 1, 2 и 3 TGF-бета и ингибирует их.

Тяжелая цепь фрезолимумаба характеризуется аминокислотной последовательностью:

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIPIVDIANYAQRFKGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKVKDKRVEESKYGPPCPSCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 280).

Легкая цепь фрезолимумаба характеризуется аминокислотной последовательностью:

ETVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGSGGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGRLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV

YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 281).

Фрезолимумаб раскрыт, например, в публикации международной заявки № WO 2006/086469 и патентах США №№ 8383780 и 8591901, которые включены посредством ссылки во всей своей полноте.

Ингибиторы IL-1 β

Цитокины из семейства интерлейкина-1 (IL-1) представляют собой группу секретируемых плеiotропных цитокинов, играющих центральную роль в воспалении и иммунном ответе. Повышение уровней IL-1 наблюдается при нескольких клинических ситуациях, в том числе при раке (Apte et al. (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606). Семейство IL-1 включает, среди прочих, IL-1-бета (IL-1 β) и IL-1-альфа (IL-1 α). Уровень IL-1 β повышен при раке легкого, раке молочной железы и колоректальном раке (Voronov et al. (2014) *Front Physiol.* p. 114) и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (Apte et al. (2000) *Adv. Exp. Med. Biol.* p. 277-88). Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления секретируемый IL-1 β , происходящий из микроокружения опухоли и злокачественных клеток, способствует пролиферации опухолевых клеток, повышает инвазивность и ослабляет противоопухолевый иммунный ответ, частично благодаря привлечению ингибирующих нейтрофилов (Apte et al. (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Miller et al. (2007) *J. Immunol.* p. 6933-42). Экспериментальные данные указывают на то, что ингибирование IL-1 β приводит к уменьшению опухолевой нагрузки и метастазирования (Voronov et al. (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* p. 2645-50).

В некоторых вариантах осуществления ингибитор интерлейкина-1-бета (IL-1 β) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1 β выбран из канакинумаба, гевокизумаба, анакинры или рилонацепта. В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1 β представляет собой канакинумаб.

Иллюстративные ингибиторы IL-1 β

В некоторых вариантах осуществления ингибитор IL-1 β представляет собой канакинумаб. Канакинумаб также известен как ACZ885 или ILARIS®. Канакинумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG1/к, которое нейтрализует биоактивность

IL-1 β человека.

Канакинумаб раскрыт, например, в WO 2002/16436, US 7446175 и EP 1313769. Варибельная область тяжелой цепи канакинумаба имеет следующую аминокислотную последовательность: MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSVYGMNWVRQAPGKGL EWVAIIWYDGDNQYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCARDLRTGPFQDYWG QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 282) (раскрыта под SEQ ID NO: 1 в US 7446175). Варибельная область легкой цепи канакинумаба имеет следующую аминокислотную последовательность: MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVTPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPK LLIKYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 283) (раскрыта под SEQ ID NO: 2 в US 7446175).

Канакинумаб применяли, например, для лечения криопирин-ассоциированных периодических синдромов (CAPS) у взрослых и детей, для лечения системного ювенильного идиопатического артрита (SJIA), для симптоматического лечения приступов острого подагрического артрита у взрослых и для других воспалительных заболеваний, обусловленных IL-1 β . Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления ингибиторы IL-1 β , например, канакинумаб, могут усиливать противоопухолевый иммунный ответ, например, посредством блокирования одной или нескольких функций IL-1 β , включая, например, привлечение иммуносупрессивных нейтрофилов в микроокружение опухоли, стимуляции ангиогенеза опухоли и/или содействия метастазированию (Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606).

В некоторых вариантах осуществления комбинация, описанная в данном документе, включает ингибитор IL-1 β , канакинумаб, или соединение, раскрытое в WO 2002/16436, и ингибитор молекулы контрольных точек иммунного ответа, например, ингибитор PD-1 (например, молекулу антитела к PD-1). IL-1 представляет собой секретлируемый плеiotропный цитокин, играющий центральную роль в воспалении и иммунном ответе. Повышение уровней IL-1 наблюдается при нескольких клинических ситуациях, в том числе при раке (Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Dinarello (2010) *Eur. J. Immunol.* p. 599-606). Уровень IL-1 β повышен при раке легкого, раке молочной железы и колоректальном раке (Voronov *et al.* (2014) *Front Physiol.* p. 114) и ассоциирован с неблагоприятным прогнозом (Apte *et al.* (2000) *Adv. Exp. Med. Biol.* p. 277-88). Не ограничиваясь теорией, полагают, что в некоторых вариантах осуществления секретлируемый IL-1 β , происходящий из микроокружения

опухоли и злокачественных клеток, способствует пролиферации опухолевых клеток, повышает инвазивность и ослабляет противоопухолевый иммунный ответ, частично благодаря привлечению ингибирующих нейтрофилов (Apte *et al.* (2006) *Cancer Metastasis Rev.* p. 387-408; Miller *et al.* (2007) *J. Immunol.* p. 6933-42). Экспериментальные данные указывают на то, что ингибирование IL-1b приводит к уменьшению опухолевой нагрузки и метастазирования (Voronov *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* p. 2645-50). Канакинумаб может связывать IL-1b и ингибировать передачу сигнала, опосредованную IL-1. Соответственно, в определенных вариантах осуществления ингибитор IL-1 β , например, канакинумаб, усиливает иммуноопосредованный противоопухолевый эффект ингибитора PD-1 (например, молекулы антитела к PD-1) или применяется для его усиления.

В некоторых вариантах осуществления каждый из ингибитора IL-1 β , канакинумаба или соединения, раскрытого в WO 2002/16436 и ингибитора молекулы контрольных точек иммунного ответа, например, ингибитора PD-1 (например, молекулы антитела к PD-1), вводят в дозе и/или по временному графику, которые в комбинации позволяют достичь необходимой противоопухолевой активности.

Ингибиторы MDM2

В некоторых вариантах осуществления ингибитор гомолога мышинового двойного микробелка 2 (MDM2) применяют в комбинации с соединениями формулы (I) или соединениями в соответствии с вариантами осуществления 16, 17 или 35, или их фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на их основе, их стереоизомером или таутомером для лечения заболевания, например, рака. Гомолог MDM2 человека также известен как HDM2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2, описанный в данном документе, также известен как ингибитор HDM2. В некоторых вариантах осуществления ингибитор MDM2 выбран из HDM201 или CGM097.

В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 включает (S)-1-(4-хлорфенил)-7-изопропокси-6-метокси-2-(4-(метил((1*r*,4*S*)-4-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)циклогексил)метил)амино)фенил)-1,2-дигидроизохинолин-3(4*H*)-он (также известен как CGM097) или соединение, раскрытое в публикации согласно РСТ № WO 2011/076786, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в данном документе). В одном варианте осуществления терапевтическое средство, раскрытое в данном документе, применяют в комбинации с

CGM097.

В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 предусматривает взаимодействие ингибитора p53 и/или p53/Mdm2. В одном варианте осуществления ингибитор MDM2 включает (S)-5-(5-хлор-1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)-6-(4-хлорфенил)-2-(2,4-диметоксипиримидин-5-ил)-1-изопропил-5,6-дигидропирроло[3,4-d]имидазол-4(1H)-он (также известен как HDM201) или соединение, раскрытое в публикации согласно РСТ № WO2013/111105, для лечения нарушения, например, нарушения, описанного в данном документе. В одном варианте осуществления терапевтическое средство, раскрытое в данном документе, применяют в комбинации с HDM201. В некоторых вариантах осуществления HDM201 вводят перорально.

В одном варианте осуществления комбинация, раскрытая в данном документе, является подходящей для лечения рака *in vivo*. Например, комбинация может использоваться для подавления роста раковых опухолей. Комбинацию также можно применять в комбинации с одним или несколькими из следующего: средства лечения, представляющие собой стандарт оказания медицинской помощи (например, в отношении видов рака или инфекционных нарушений), вакцина (например, терапевтическая противораковая вакцина), терапия на основе клеток, лучевая терапия, хирургия или любое другое терапевтическое средство или способ лечения для лечения нарушения, описанного в данном документе. Например, для достижения антиген-специфического усиления иммунитета комбинацию можно вводить вместе с антигеном, представляющим интерес.

ПРИМЕРЫ

Изобретение дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров и схем синтеза, которые не следует истолковывать как ограничение объема или сущности настоящего изобретения конкретными процедурами, описанными в данном документе. Следует понимать, что примеры предоставлены для иллюстрации определенных вариантов осуществления, и что это не накладывает каких-либо ограничений на объем изобретения. Кроме того понятно, что можно прибегнуть к различным другим вариантам осуществления, модификациям и их эквивалентам, о которых смогут предположить специалисты в данной области техники, не отступая от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Соединения по настоящему изобретению можно получать с помощью способов, известных в области органического синтеза. Во всех

способах подразумевается, что при необходимости можно применять защитные группы для неустойчивых или реакционноспособных групп в соответствии с общими принципами химии. С защитными группами обращаются в соответствии со стандартными методиками органического синтеза (T.W. Green and P.G.M. Wuts (1999), "Protective Groups in Organic Synthesis", 3-е издание, John Wiley & Sons). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с применением способов, очевидных для специалистов в данной области техники.

Аналитические методы, материалы и приборы

Если не указано иное, реагенты и растворители использовали в том виде, в котором их получали от поставщиков. Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали либо на спектрометре Bruker Avance, либо на спектрометре Varian Oxford 400 МГц, если не указано иное. Спектры приведены в ppm (δ), а константы взаимодействия, J , приведены в герцах. В качестве внутреннего стандарта применяли тетраметилсилан (TMS). Химические сдвиги приведены в ppm относительно диметилсульфоксида (δ 2,50), метанола (δ 3,31), хлороформа (δ 7,26) или другого растворителя, указанного в данных ЯМР-спектра. Небольшое количество сухого образца (2–5 мг) растворяли в подходящем дейтерированном растворителе (1 мл). Химические названия генерировали с применением ChemBioDraw Ultra v12 или v17 от CambridgeSoft.

Масс-спектры (ESI-MS) снимали, используя Waters System (Acquity UPLC и масс-спектрометр Micromass ZQ) или Agilent-1260 Infinity (6120 Quadrupole); все указанные массы представляют собой отношение масса/заряд протонированных исходных ионов, если не указано иное. Образец растворяли в подходящем растворителе, таком как MeCN, DMSO или MeOH, и вводили непосредственно в колонку с применением устройства для автоматической подачи образцов. Анализ проводят на системе Waters Acquity UPLC (колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 × 30 мм; расход: 1 мл/мин.; 55°C (температура колонки); растворитель А: 0,05% муравьиной кислоты в воде, растворитель В: 0,04% муравьиной кислоты в MeOH; градиент 95% растворителя А от 0 до 0,10 мин.; от 95% растворителя А до 20% растворителя А от 0,10 до 0,50 мин.; от 20% растворителя А до 5% растворителя А от 0,50 до 0,60 мин.; выдерживание при 5% растворителя А от 0,6 мин. до 0,8 мин.; от 5% растворителя А до 95% растворителя А от 0,80 до 0,90 мин.; и выдерживание при 95% растворителя А от 0,90 до 1,15 мин.

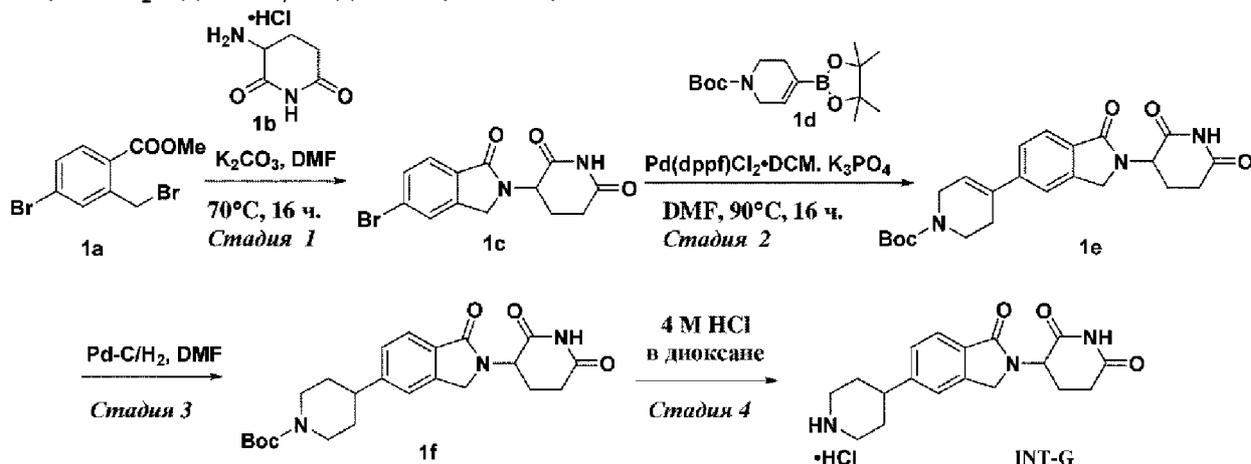
Сокращения, используемые в следующих примерах и других

разделах:

AC_{50} полумаксимальная активная концентрация
 водн. водный
 br широкий
 Cs_2CO_3 карбонат цезия
 кат. катализатор
 d дублет
 DAST трифторид диэтиламиносеры
 $di-tBu-bipy$ 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-дипиридил
 dd дублет дублетов
 ddd дублет дублета дублетов
 ddq дублет дублета квартетов
 ddt дублет дублета триплетов
 dq дублет квартетов
 dt дублет триплетов
 dtd дублет триплета дублетов
 DCM дихлорметан
 DMA *N, N*-диметилацетамид
 DME 1,2-диметоксиэтан
 DMF *N, N*-диметилформамид
 DMSO диметилсульфоксид
 dppf 1,1'-Бис (дифенилфосфино) ферроцен
 EC_{50} полумаксимальная эффективная концентрация
 Et_2O диэтиловый эфир
 Et_3N триэтиламин
 $EtOAc$ этилацетат
 HCl хлороводород
 hept гептет
 HPLC высокоэффективная жидкостная хроматография
 ч. час
 HRMS масс-спектрометрия высокого разрешения
 г грамм
 IC_{50} полумаксимальная ингибирующая концентрация
 K_2CO_3 карбонат калия
 KI йодид калия
 K_3PO_4 фосфат трикалия
 LCMS жидкостная хроматография с масс-спектрометрией
 LiHMDS бис (триметилсилил) амид лития
 m мультиплет
 $MeCN$ ацетонитрил

MeOH метанол
 мг миллиграмм
 $MgCl_2$ хлорид магния
 МГц мегагерц
 мин. минуты
 мл миллилитр
 ммоль миллимоль
 М молярный
 MS масс-спектрометрия
 $NaBH(OAc)_3$ триацетоксидборогидрид натрия
 $NaHCO_3$ бикарбонат натрия
 Na_2SO_4 сульфат натрия
 $NiBr_2 \cdot DME$ комплекс бромида никеля (II), этиленгликоля и диметилового эфира
 NiI_2 йодид никеля (II)
 ЯМР ядерный магнитный резонанс
 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен] дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном
 PtO_2 оксид платины (IV)
 q кватрет
 qd кватрет дублетов
 quint квинтет
 quintd квинтет дублетов
 к. т. комнатная температура
 Rt время удерживания
 s синглет
 t триплет
 TEA триэтиламин
 td триплет дублетов
 tdd триплет дублета дублетов
 THF тетрагидрофуран
 Ts тозил
 tt триплет триплетов
 ttd триплет триплета дублетов
 TLC тонкослойная хроматография
 UPLC ультраэффективная жидкостная хроматография
 $XPhos Pd G2$ хлор-(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)-[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II)

Пример 1. 3-(1-Оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (INT-G)



Стадия 1. 3-(5-Бром-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (1c)

Промежуточное соединение **1a** получали, как указано в заявке на патент США US 2009/0142297.

В перемешиваемый раствор соли HCl и метил-4-бром-2-(бромметил)бензоата (**1a**, 15 г, 48,7 ммоль) в DMF (150 мл) добавляли соль 3-аминопиперидин-2,6-диона (**1b**, 6,9 г, 53,6 ммоль) и K₂CO₃ (20,2 г, 146,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч., после завершения данного периода времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем концентрировали до сухого состояния. К полученному остатку добавляли воду и смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и промывали простым эфиром и этилацетатом. Твердое вещество высушивали путем вакуумной фильтрации с получением соединения **1c** (10,6 г, 32,9 ммоль, выход 67%). MS [M+H]⁺ = 323,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,99 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,72 (dd, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J=17,7 Гц, 1H), 4,34 (d, J=17,7 Гц, 1H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,65-2,55 (m, 1H), 2,45-2,29 (m, 1H), 2,01 (dtd, J=12,7, 5,3, 2,3 Гц, 1H).

Стадия 2. трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (1e)

Продували раствор соединения **1c** (1,80 г, 5,60 ммоль) в DMF (10 мл) в закрытой пробирке аргоном в течение 5 мин., после чего добавляли пинаколовый сложный эфир 3,6-дигидро-2H-пиридин-1-трет-бутоксикарбонил-4-бороновой кислоты (**1d**, 2,2 г, 7,2 ммоль), K₃PO₄ (1,42 г, 6,7 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂·DCM (227 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь снова продували аргоном в течение 5 мин. и затем

перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После завершения данного периода времени реакционную смесь охлаждали до к. т. и затем концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли воду, затем его экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 70-80% EtOAc в гексанах, с получением соединения **1e** в виде светло-коричневого твердого вещества (1,0 г, 2,4 ммоль, выход 42%). MS [M+H]⁺ = 426,3.

Стадия 3. **трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-карбоксилат (1f)**

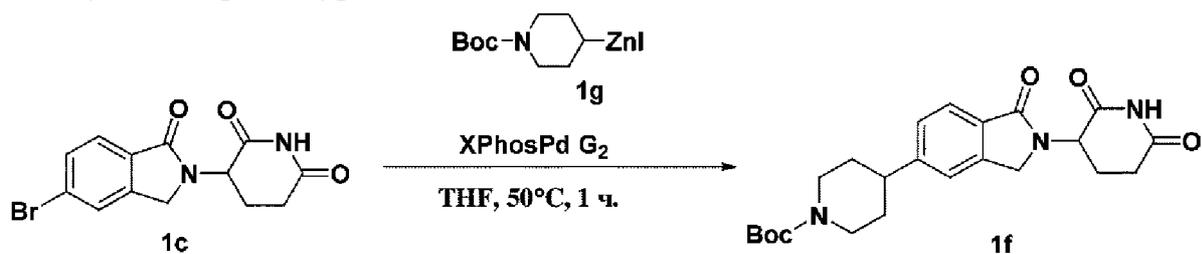
В перемешиваемый раствор соединения **1e** (1,0 г, 2,35 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 10% Pd/C (150 мг) и смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при к. т. в течение 6 ч. Затем реакционную смесь фильтровали через слой фильтрующей среды Celite®. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **1f** в виде грязно-белого твердого вещества (0,85 г, 1,97 ммоль, выход 84%). MS [M-tBu+H]⁺ = 372,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,40 (s, 1H), 7,81 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,22 (dd, J=13,3, 5,1 Гц, 1H), 4,46 (d, J=16,0 Гц, 1H), 4,31 (d, J=16,1 Гц, 1H), 4,27 (d, J=16,2 Гц, 2H), 2,97-2,67 (m, 5H), 2,41-2,26 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 1H), 1,83 (d, J=12,6 Гц, 2H), 1,71-1,55 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 4. **3-(1-Оксо-5-(пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (INT-G)**

В перемешиваемый раствор соединения **1f** (0,85 г, 2,0 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (5,0 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением соли HCl и необходимого соединения **INT-G** в виде грязно-белого твердого вещества (0,65 г, 1,8 ммоль, выход 90%, гидрохлоридная соль). MS [M+H]⁺ = 328,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 7,70 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,11 (dd, J=13,3, 5,2 Гц, 1H), 4,46 (d, J=17,3 Гц, 1H), 4,32 (d, J=17,3 Гц, 1H), 3,36 (d, J=11,5 Гц, 2H), 3,10-2,86 (m, 4H), 2,61 (d, J=14,8 Гц, 1H), 2,39 (qd, J=13,2, 4,3 Гц, 1H), 2,14-1,79 (m, 5H).

Превращение соединения **1c** в соединение **1f** также осуществляли за одну стадию посредством сочетания Нэгиси с применением

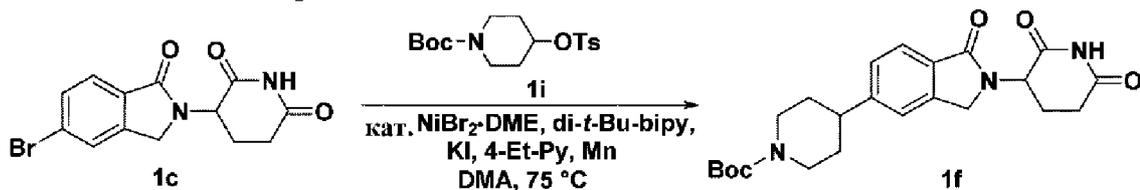
следующей процедуры.



Получали 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)цинка (II) йодид (**1g**), как указано в Corley, E. G., et al., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5120.

Продували смесь соединения **1c** (41 мг, 0,125 ммоль) и XPhos Pd поколения G2 (15 мг, 0,019 ммоль) в THF (1,5 мл) азотом, после чего добавляли 1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)цинка (II) йодид (**1g**, 142 мг, 0,376 ммоль) в THF (0,7 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч., после завершения данного периода времени реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили соевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой пропускали через фазовый сепаратор и концентрировали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (элюирование в системе 0-100% EtOAc в гептане), с получением соединения **1f** в виде белого твердого вещества (30 мг, 0,070 ммоль, выход 56%).

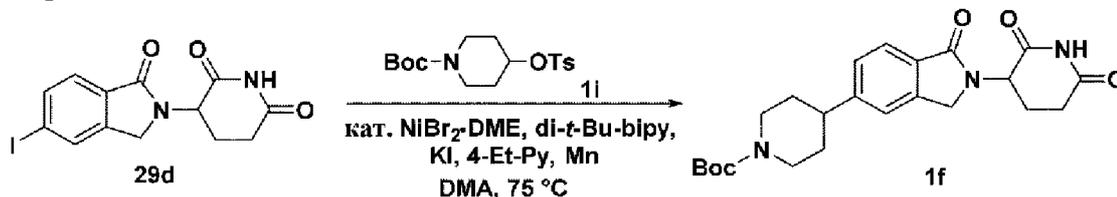
Превращение соединения **1c** в соединение **1f** также осуществляли за одну стадию посредством альтернативной процедуры восстановительного кросс-сочетания.



К неочищенному соединению **1c** (чистота 84%, 34 мг, 0,088 ммоль), *трет*-бутил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилату (**1i**, 38 мг, 0,11 ммоль), NiBr₂·DME (2,7 мг, 8,8 мкмоль), di-*t*-Bu-bipy (2,4 мг, 8,8 мкмоль), KI (15 мг, 0,09 ммоль) и порошкообразному марганцу (10 мг, 0,18 ммоль) в DMA (0,50 мл) добавляли 4-этилпиридин (10 мкл, 0,088 ммоль) и реакционную смесь тщательно перемешивали при 75°C в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через небольшой слой фильтрующей среды Celite® и элюировали с помощью MeCN. Полученный раствор концентрировали путем азеотропной перегонки с гептаном. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в системе MeOH в DCM, с получением

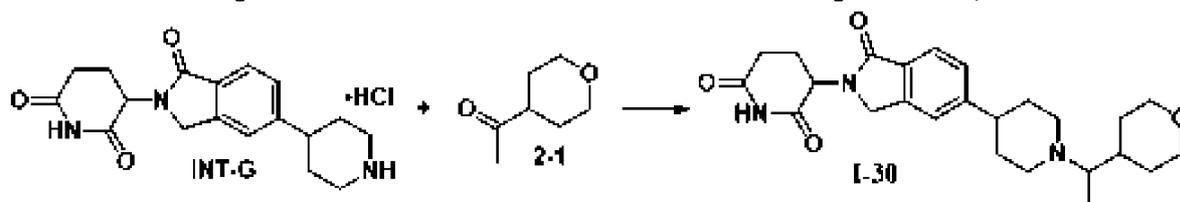
соединения **1f** (21,7 мг, 0,051 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

Аналогично, промежуточное соединение **1f** можно получать из промежуточного соединения **29d** (путь синтеза соединения **29d** указан в примере 29).



К соединению **29d** (48 мг, 0,13 ммоль), трет-бутил-4-(тозилокси)пиперидин-1-карбоксилату (**1i**, 55 мг, 0,16 ммоль), $\text{NiBr}_2 \cdot \text{DME}$ (4,0 мг, 0,013 ммоль), di-*t*-Bu-bipy (3,5 мг, 0,013 ммоль), KI (22 мг, 0,13 ммоль) и порошкообразному марганцу (14 мг, 0,26 ммоль) в DMA (0,67 мл) добавляли 4-этилпиридин (0,015 мл, 0,14 ммоль) и реакционную смесь энергично перемешивали при 75 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь фильтровали через тонкий слой фильтрующей среды Celite® и элюировали с помощью MeCN. Полученный раствор концентрировали путем азеотропной перегонки с гептаном. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле с элюированием в системе MeOH в DCM, с получением соединения **1f** (33,3 мг, 0,078 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества.

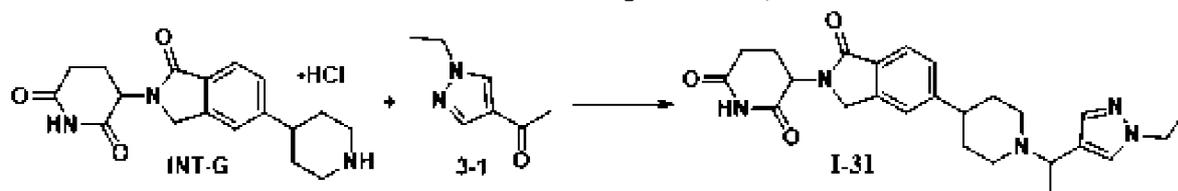
Пример 2. 3-(1-Оксо-5-(1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-30**)



В перемешиваемый раствор соединения **INT-G** (200 мг, 0,55 ммоль) и 1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)этан-1-она (**2-1**, 210 мг, 1,64 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли изопророксид титана (310 мг, 1,09 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем добавляли $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (69 мг, 2,0 ммоль), и продолжали перемешивание при к. т. на протяжении еще 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили с помощью водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в

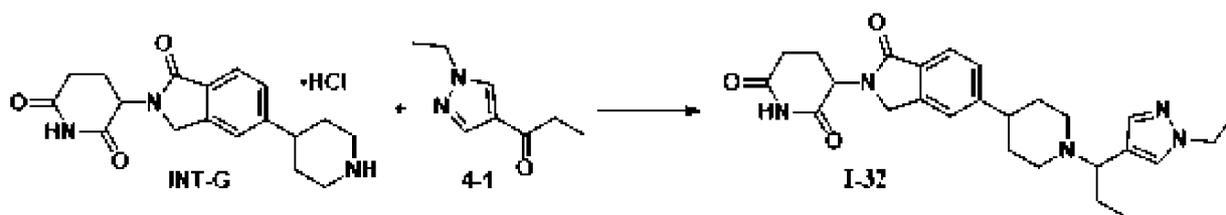
системе 7% MeOH в DCM, с получением соединения **I-30** в виде грязно-белого твердого вещества (110 мг, 0,25 ммоль, выход 46%). MS [M+H]⁺ = 440,1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,2 Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (d, J=7,8 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,34 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,19 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,45-3,25 (m, 2H), 2,98-2,85 (m, 1H), 2,78-2,55 (m, 5H), 2,45-2,15 (m, 3H), 2,08-1,82 (m, 2H), 1,72-1,51 (m, 6H), 1,18-1,04 (m, 2H), 0,89 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 3. 3-(5-(1-(1-(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)этил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-31)



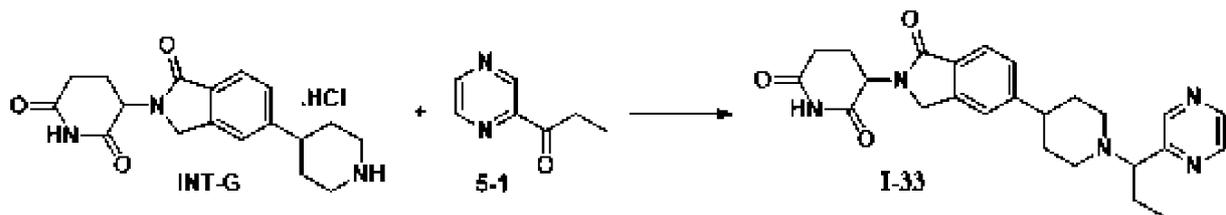
В перемешиваемый раствор соединений **INT-G** (400 мг, 0,09 ммоль) и **3-1** (303 мг, 2,20 ммоль) в DMSO (20 мл) добавляли изопророксид титана (1,24 г, 4,40 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем добавляли NaBH₃(CN) (138 мг, 2,20 ммоль), и продолжали перемешивание при к. т. дополнительно в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили с помощью водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 7% MeOH в DCM, с получением соединения **I-31** в виде грязно-белого твердого вещества (170 мг, 0,38 ммоль, выход 34%). MS [M+H]⁺ = 450,5. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (br s, 1H), 5,09 (dd, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,42 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,27 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,09-4,06 (m, 2H), 3,70 (br s, 1H), 2,90-2,67 (m, 3H), 2,60-2,32 (m, 4H), 1,99-1,96 (m, 3H), 1,79-1,62 (m, 3H), 1,37-1,23 (m, 6H).

Пример 4. 3-(5-(1-(1-(1-Этил-1H-пиразол-4-ил)пропил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-32)



В перемешиваемый раствор соединений **INT-G** (400 мг, 0,09 ммоль) и **4-1** (333 мг, 2,19 ммоль) в DMSO (10 мл) добавляли изопропоксид титана (993 мг, 3,29 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем добавляли $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (138 мг, 2,20 ммоль), и продолжали перемешивание при к. т. дополнительно в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили с помощью водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 7% MeOH в DCM, с получением соединения **I-32** в виде грязно-белого твердого вещества (170 мг, 0,36 ммоль, выход 34%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 464,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,75 (s, 1H), 7,65–7,62 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,37–7,35 (m, 2H), 5,06 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,32 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,15–4,10 (m, 2H), 3,68–3,85 (m, 1H), 3,20–3,19 (m, 3H), 2,93–2,84 (m, 2H), 2,67–2,09 (m, 4H), 2,04–1,82 (m, 2H), 1,90–1,65 (m, 4H), 1,39 (t, $J=7,6$ Гц, 3H), 0,86 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

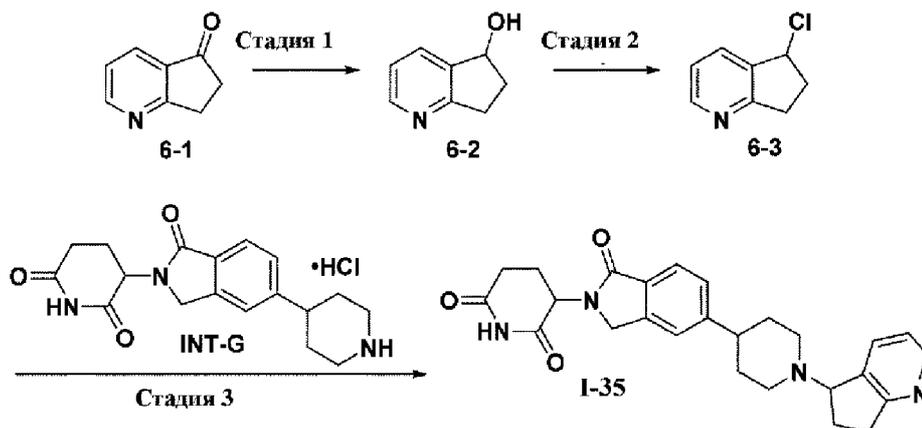
Пример 5. 3-(1-Оксо-5-(1-(1-(пиразин-2-ил)пропил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-33)



В перемешиваемый раствор соединений **INT-G** (400 мг, 0,09 ммоль) и **5-1** (298 мг, 1,34 ммоль) в DMSO (15 мл) добавляли изопропоксид титана (1,24 г, 4,38 ммоль). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем добавляли $\text{NaBH}_3(\text{CN})$ (137 мг, 2,20 ммоль), и продолжали перемешивание при к. т. дополнительно в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили с помощью водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл).

Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 7% MeOH в DCM , с получением соединения **I-33** в виде грязно-белого твердого вещества (100 мг, 0,22 ммоль, выход 20%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 448,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,98 (s, 1H), 8,65–8,63 (m, 2H), 8,54 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,61 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,09 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,40 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,69–3,65 (m, 1H), 3,06–2,87 (m, 3H), 3,60–2,35 (m, 4H), 2,08–1,92 (m, 5H), 1,73–1,61 (m, 3H), 0,78 (t, $J=7,6$ Гц, 3H).

Пример 6. 3-(5-(1-(6,7-Дигидро-5H-циклопента [b] пиридин-5-ил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (I-35)



Стадия 1. 6,7-Дигидро-5H-циклопента [b] пиридин-5-ол (6-2)

В раствор соединения **6-1** (1,0 г, 7,5 ммоль) в MeOH (20 мл) небольшими порциями добавляли NaBH_4 (541 мг, 14,3 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. После полного израсходования исходных материалов реакцию гасили водой и экстрагировали с помощью 10% MeOH в DCM (3×75 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 7% MeOH в DCM , с получением соединения **6-2** (750 мг, 5,55 ммоль, выход 74%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8,33–8,31 (m, 1H), 7,69–7,66 (m, 1H), 7,11–7,07 (m, 1H), 5,27–5,21 (m, 1H), 3,05–2,98 (m, 1H), 2,86–2,81 (m, 1H), 2,51–2,48 (m, 1H), 1,97–1,93 (m, 1H).

Стадия 2. 5-Хлор-6,7-дигидро-5H-циклопента [b] пиридин (6-3)

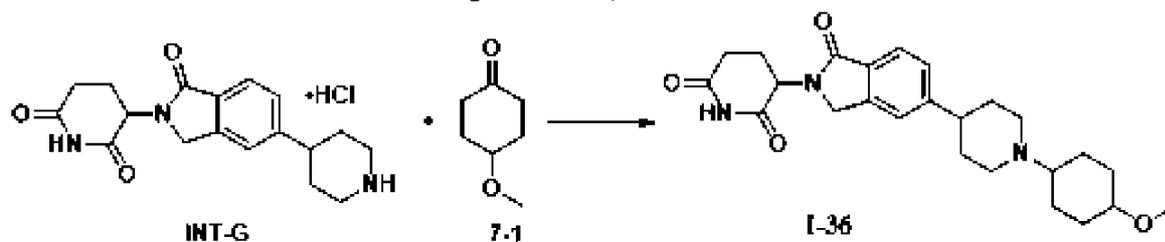
В раствор соединения **6-2** (750 мг, 5,55 ммоль) в DCM (30 мл)

добавляли по каплям SOCl_2 (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь охлаждали до к. т., разбавляли с помощью DCM (20 мл) и промывали водн. раствором NaHCO_3 (2×50 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **6-3** (750 мг), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 153,95$.

Стадия 3. **3-(5-(1-(6,7-Дигидро-5Н-циклопента [b] пиридин-5-ил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (I-35)**

В раствор соединения **INT-G** (500 мг, 1,52 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли Et_3N (0,64 мл, 4,6 ммоль) с последующим добавлением неочищенного соединения **6-3** (350 мг) в DCM (2 мл) при 0°C , и полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили водой и экстрагировали с помощью DCM (3×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 8% MeOH в DCM, с получением соединения **I-35** в виде окрашенного в коричневый цвет твердого вещества (200 мг, 0,45 ммоль, выход 30%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,75 (s, 1H), 10,05 (br s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 7,66 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,26 (br s, 1H), 5,05 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,44 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,33 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,1-3,02 (m, 5H), 2,94-2,85 (m, 3H), 2,67-2,34 (m, 2H), 2,05-2,00 (m, 3H), 1,91-1,21 (m, 5H).

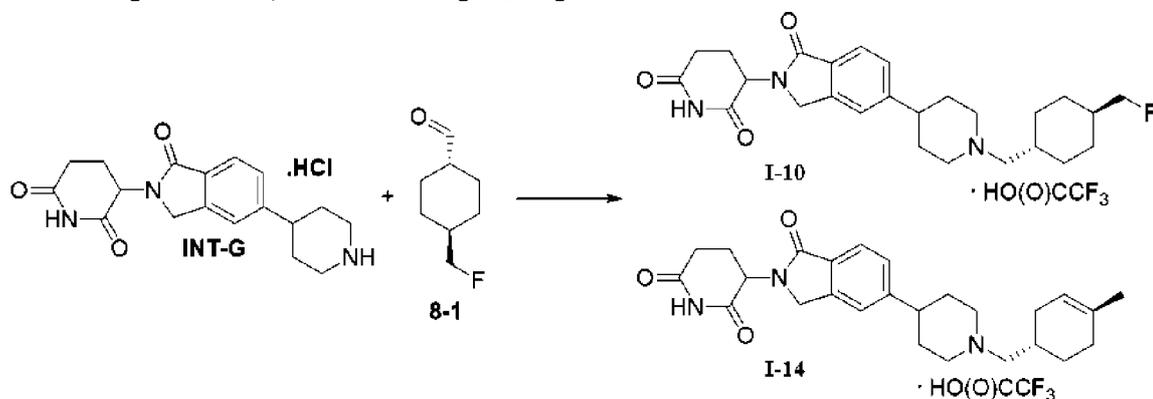
Пример 7. **3-(5-(1-(4-Метоксициклогексил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (I-36)**



В перемешиваемый раствор соединений **INT-G** (450 мг, 1,23 ммоль) и **7-1** (517 мг, 3,69 ммоль) в DMSO (15 мл) добавляли изопропоксид титана (698 мг, 2,46 ммоль). Полученную смесь

перемешивали при к. т. в течение 16 ч. и затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3(\text{CN})$ (1,3 г, 6,15 ммоль) и продолжали перемешивание при к. т. дополнительно в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили с помощью водн. NaHCO_3 и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 7% MeOH в DCM , с получением соединения **I-36** в виде грязно-белого твердого вещества (100 мг, 0,23 ммоль, выход 19%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,09 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,94–2,88 (m, 4H), 2,67–2,37 (m, 6H), 2,05–1,72 (m, 6H), 1,68–1,23 (m, 7H).

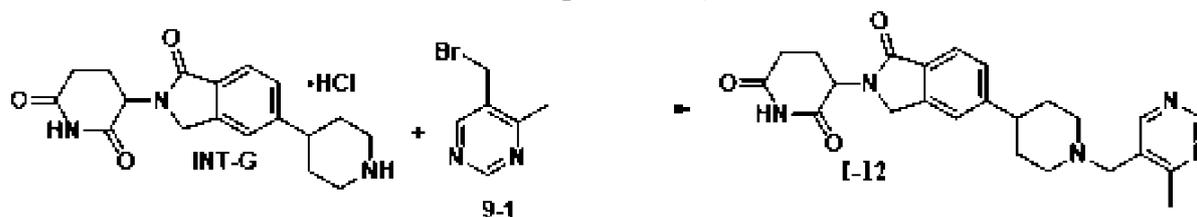
Пример 8. 3-(5-(1-(((1r,4r)-4-(фторметил)циклогексил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона трифторацетат (**I-10**) и 3-(5-(1-(((S)-4-метилциклогекс-3-ен-1-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона трифторацетат (**I-14**)



В раствор соединений **INT-G** (150 мг, 0,41 ммоль) и **8-1** (89 мг, 0,62 ммоль) в DMF (7,5 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (261 мг, 1,23 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 5% MeOH в DCM . Полученный материал дополнительно очищали с помощью

преп. HPLC (ZORBAX XDB C18, (21,2 мм × 150 мм), подвижная фаза: 0,1% TFA в H₂O (A): MeCN (B); расход: 20 мл/мин.; время/%B: 0/20, 2/30, 9/40) с получением соединения **I-10** в виде грязно-белого твердого вещества (5 мг, 0,01 ммоль, выход 6%, соль TFA) и соединения **I-14** в виде грязно-белого твердого вещества (22 мг, 0,05 ммоль, выход 23%, соль TFA). **I-10**: MS [M+H]⁺ = 436,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,98 (s, 1H), 7,68 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,08 (dd, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,44-4,40 (m, 2H), 4,30-4,26 (m, 2H), 4,18-4,16 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,16-2,85 (m, 6H), 2,64-2,46 (m, 2H), 1,98-1,60 (m, 10H), 1,02-0,96 (m, 4H). **I-14**: MS [M+H]⁺ = 456,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,99 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,34 (br s, 1H), 5,08 (dd, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,42 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,28 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,95-2,91 (m, 3H), 2,61-2,18 (m, 5H), 1,99-1,71 (m, 13H), 1,60 (s, 3H), 1,21-1,19 (m, 1H).

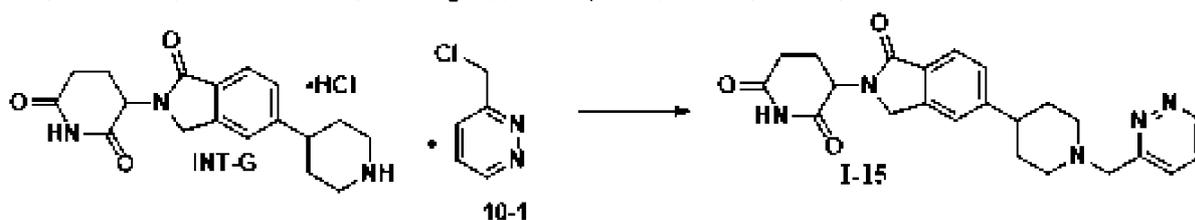
Пример 9. 3-(5-(1-(4-Метилпиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-12**)**



В перемешиваемый раствор соединения **INT-G** (150 мг, 0,41 ммоль) и Et₃N (0,18 мл, 2,06 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли соединение **9-1** (85 мг, 0,45 ммоль) в DMF (5 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 8% MeOH в DCM, с получением соединения **I-12** в виде грязно-белого твердого вещества (75 мг, 0,17 ммоль, выход 42%). MS [M+H]⁺ = 434,4. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10,98 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,63 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,0 Гц, 1H), 5,09 (dd, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,42 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,27 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,94-2,87 (m, 3H), 2,69-2,32 (m, 6H), 2,19-2,13 (m, 2H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,80-1,66 (m,

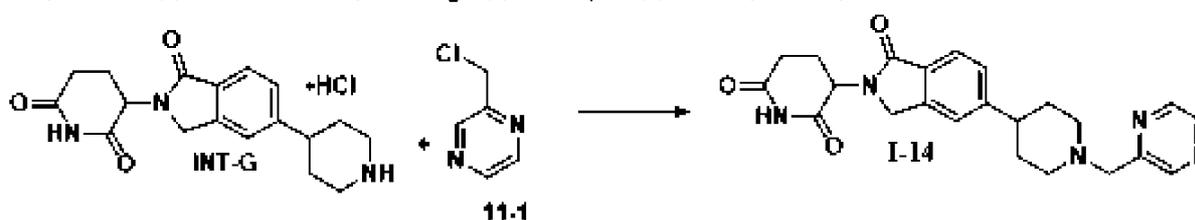
4H).

Пример 10. 3-(1-Оксо-5-(1-(пиридазин-3-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-15)



В перемешиваемый раствор соединения **INT-G** (250 мг, 0,68 ммоль) и Et_3N (0,18 мл, 2,06 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли соединение **10-1** (106 мг, 0,82 ммоль), растворенное в DMF (5 мл), при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 10% MeOH в DCM, с получением соединения **I-15** в виде бледно-коричневого твердого вещества (110 мг, 0,26 ммоль, выход 36%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 9,15-9,13 (m, 1H), 7,76-7,63 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,84 (s, 2H), 2,93-2,90 (m, 3H), 2,67-2,32 (m, 3H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,71-1,65 (m, 4H).

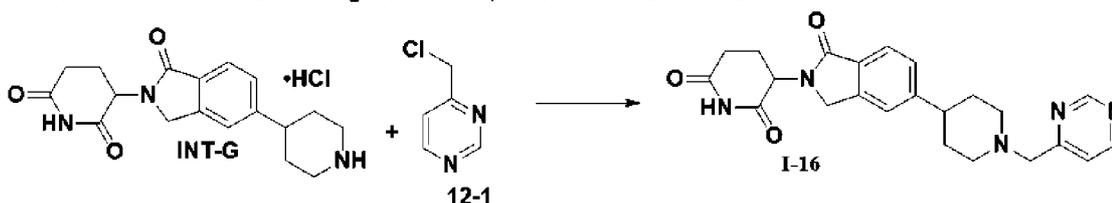
Пример 11. 3-(1-Оксо-5-(1-(пиразин-2-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-14)



В перемешиваемый раствор соединения **INT-G** (250 мг, 0,68 ммоль) и Et_3N (0,18 мл, 2,06 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли соединение **11-1** (140 мг, 0,82 ммоль), растворенное в DMF (5 мл), при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном

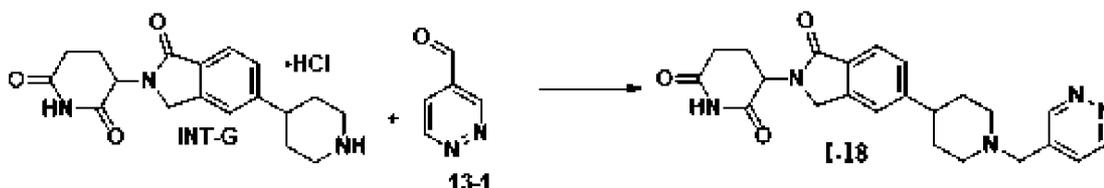
давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 10% MeOH в DCM, с получением соединения **I-14** в виде грязно-белого твердого вещества (120 мг, 0,28 ммоль, выход 42%). MS $[M+H]^+ = 420,3$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,99 (s, 1H), 8,72 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,60-8,58 (m, 1H), 8,54 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,64 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,98-2,92 (m, 3H), 2,67-2,32 (m, 3H), 2,21-2,19 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 4H).

Пример 12. 3-(1-Оксо-5-(1-(пиримидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-16)



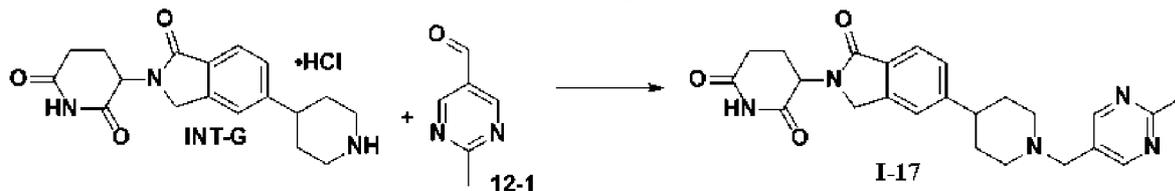
В перемешиваемый раствор соединения **INT-G** (250 мг, 0,68 ммоль) и Et_3N (0,18 мл, 2,06 ммоль) в DMF (7 мл) добавляли соединение **12-1** (89 мг, 0,68 ммоль), растворенное в DMF (5 мл), при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 8% MeOH в DCM, с получением соединения **I-16** в виде грязно-белого твердого вещества (150 мг, 0,36 ммоль, выход 52%). MS $[M+H]^+ = 420,1$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,99 (s, 1H), 9,10 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,77-8,76 (m, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,43 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,29 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,96-2,87 (m, 3H), 2,68-2,35 (m, 3H), 2,25-2,19 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,80-1,75 (m, 4H).

Пример 13. 3-(1-Оксо-5-(1-(пиримидин-4-илметил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-18)



В перемешиваемый раствор соединения **INT-G** (250 мг, 0,68 ммоль) и **13-1** (147 мг, 1,36 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (432 мг, 2,04 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 5% MeOH в DCM, с получением соединения **I-18** в виде грязно-белого твердого вещества (74 мг, 0,18 ммоль, выход 27%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 420,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,98 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,18–9,15 (m, 1H), 7,65–7,62 (m, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,40 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,88–2,87 (m, 3H), 2,67–2,32 (m, 3H), 2,16–2,12 (m, 2H), 1,99–1,95 (m, 1H), 1,78–1,76 (m, 4H).

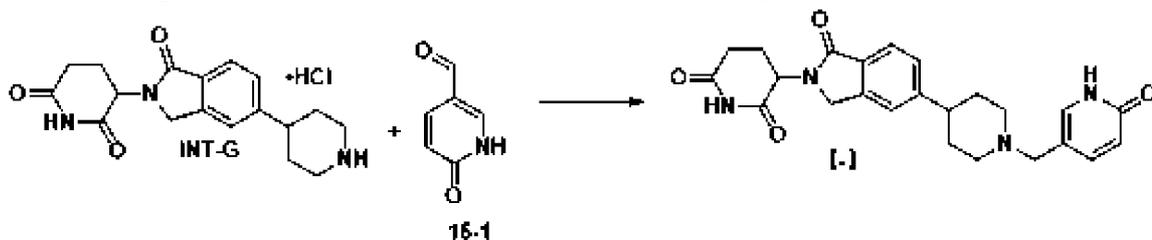
Пример 14. 3-(5-(1-((2-Метилпиримидин-5-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-17)



В перемешиваемый раствор соединения **INT-G** (250 мг, 0,68 ммоль) и **12-1** (147 мг, 1,36 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (432 мг, 2,04 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 5% MeOH в DCM, с получением соединения **I-17** в виде грязно-белого

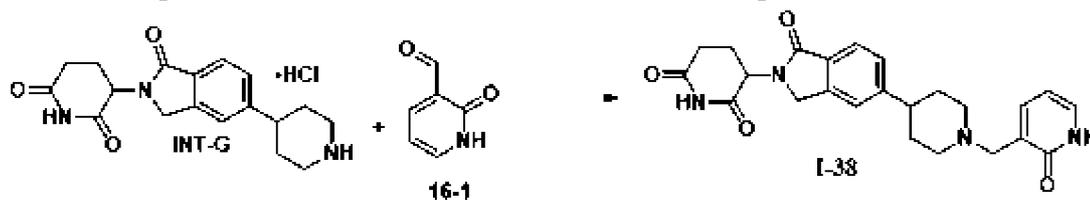
твердого вещества (74 мг, 0,18 ммоль, выход 27%). MS $[M+H]^+ = 434,1$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,98 (s, 1H), 8,62 (s, 2H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,38 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,28 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,92-2,85 (m, 3H), 2,65-2,58 (m, 2H), 2,60 (s, 3H), 2,48-2,38 (m, 1H), 2,12-1,96 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 4H).

Пример 15. 3-(1-Оксо-5-(1-((6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-1)



В перемешиваемый раствор соединения **INT-G** (150 мг, 0,41 ммоль) и **15-1** (76 мг, 0,62 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (262 мг, 1,23 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 5% MeOH в DCM, с получением соединения **I-1** в виде грязно-белого твердого вещества (70 мг, 0,16 ммоль, выход 39%). MS $[M+H]^+ = 435,2$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11,45 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,31 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,10 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,23 (s, 2H), 2,91-2,89 (m, 3H), 2,65-2,55 (m, 3H), 2,41-2,38 (m, 1H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,78-1,65 (m, 4H).

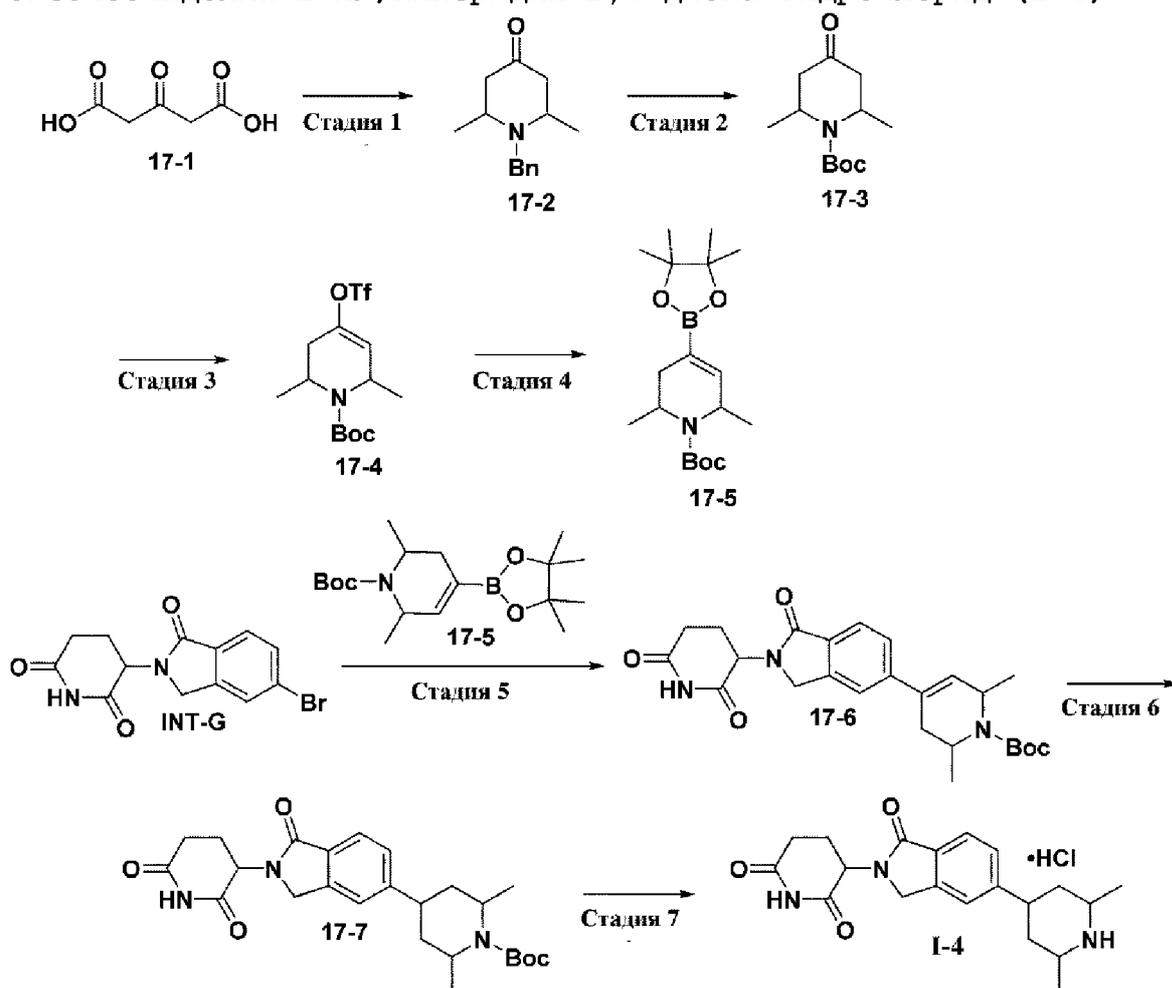
Пример 16. 3-(1-Оксо-5-(1-((2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-38)



В перемешиваемый раствор соединений **INT-G** (150 мг, 0,41 ммоль) и **16-1** (152 мг, 1,23 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли

NaBH(OAc)₃ (261 мг, 1,23 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь охлаждали до к. т., гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 5% MeOH в DCM, с получением соединения **I-38** в виде грязно-белого твердого вещества (50 мг, 0,11 ммоль, выход 28%). MS [M+H]⁺ = 435,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,55 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 7,64 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 2,28-7,22 (m, 1H), 6,21-6,18 (m, 1H), 5,10 (dd, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,41 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,28 (d, J=17,2 Гц, 1H), 2,98-2,85 (m, 3H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,48-2,32 (m, 2H), 2,15-1,98 (m, 4H), 1,70-1,65 (m, 4H).

Пример 17. 3-(5-(2,6-Диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-4)



Стадия 1. 1-Бензил-2,6-диметилпиперидин-4-он (17-2)

В раствор соединения **17-1** (10,0 г, 68,5 ммоль) и ацетальдегида (7,73 мл, 137 ммоль) в воде (50 мл) добавляли по каплям бензиламин (7,48 мл, 68,5 ммоль) при 10°C (наблюдалось бурное выделение газа) и перемешивали при к. т. в течение 72 ч. После завершения реакции pH доводили до 2 путем добавления 1 М водн. раствора HCl и полученное перемешивали при к. т. Через 1 ч. pH приводили к нейтральному с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (3 × 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 20% EtOAc в гексанах, с получением соединения **17-2** (4,1 г, 18,87 ммоль, выход 27%) в виде грязно-белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 218,1.

Стадия 2. **трет-Бутил-2,6-диметил-4-оксопиперидин-1-карбоксилат (17-3)**

В раствор соединения **17-2** (1,2 г, 5,5 ммоль) и WO₂O (2,43 мл, 11,0 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (300 мг) и его перемешивали в атмосфере водорода в течение 24 ч. в аппарате Парра. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через тонкий слой Celite®, промывали с помощью EtOH. Объединенные фильтраты концентрировали до сухого состояния и полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 15% EtOAc в гексанах, с получением соединения **17-3** (850 мг, 3,74 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4,40-4,35 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,40-2,33 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (d, J=6,6 Гц, 6H).

Стадия 3. **трет-Бутил-2,6-диметил-4-(((трифторметил) сульфонил) окси) -3,6-дигидропиперидин-1 (2H) - карбоксилат (17-4)**

В раствор соединения **17-3** (600 мг, 2,64 ммоль) в THF (25 мл) добавляли по каплям LiHMDS (3,17 мл, 3,17 ммоль, 1 М в THF) при -78°C и полученную реакцию смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Добавляли по каплям N-(5-хлорпиперидин-2-ил)-1,1,1-трифтор-N-((трифторметил) сульфонил) метансульфонамид (1,34 г, 3,43 ммоль), растворенный в THF (10 мл), и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NH₄Cl и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали

солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 10% EtOAc в гексанах, с получением соединения **17-4** (500 мг, 1,39 ммоль, выход 53%) в виде бледно-желтой жидкости. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 5,80-5,78 (m, 1H), 4,39-4,30 (m, 2H), 2,88-2,80 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,36 (d, $J=5,8$ Гц, 3H), 1,23 (d, $J=6,3$ Гц, 3H).

Стадия 4. **трет-Бутил-2,6-диметил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (17-5)**

В раствор соединения **17-4** (500 мг, 1,39 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (389 мг, 1,53 ммоль) и KOAc (409 мг, 4,17 ммоль) и его дегазировали в течение 10 мин. с помощью аргона. Затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (56 мг, 0,07 ммоль) и dppf (38 мг, 0,07 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее фильтровали через тонкий слой Celite®, промывали диоксаном. Объединенные фильтраты выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения **17-5** (950 мг) в виде грязно-белого твердого вещества, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6,58-6,55 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,47 (s, 6H), 1,27-1,24 (m, 21H).

Стадия 5. **трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-2,6-диметил-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (17-6)**

В раствор соединения **INT-G** (500 мг, 1,54 ммоль) и неочищенного соединения **17-5** (940 мг) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (640 мг, 4,64 ммоль) и полученную смесь дегазировали в течение 15 мин. с помощью аргона. Затем добавляли $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (94 мг, 0,11 ммоль) и затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и фильтровали через тонкий слой Celite® и промывали с помощью DMF (20 мл). К фильтрату добавляли ледяную воду и полученное твердое вещество фильтровали. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 5% MeOH в DCM, с получением соединения **17-6** в виде грязно-белого твердого вещества (530, 1,17 ммоль, выход 75%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454,4$.

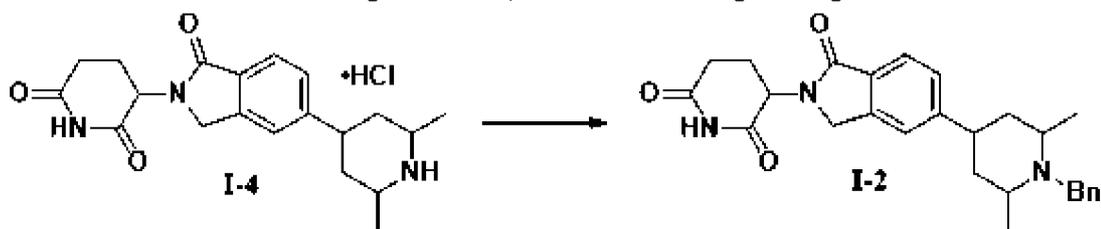
Стадия 6. **трет-Бутил-4-(2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-1-**

оксоизоиндолин-5-ил)-2,6-диметилпиперидин-1-карбоксилат (17-7)

В раствор соединения **17-6** (530 мг, 1,17 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли Pd/C (10 вес.%, 200 мг) и полученную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере водорода (в аппарате Парра, 60 фунтов/кв. дюйм) в течение 16 ч. После полного израсходования исходного материала реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали с помощью DMF. Фильтрат гасили водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения **17-7** в виде грязно-белого твердого вещества (290 мг, 0,64 ммоль, выход 55%). MS [M-tBu+H]⁺ = 400,1.

Стадия 7. 3-(5-(2,6-Диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-4)

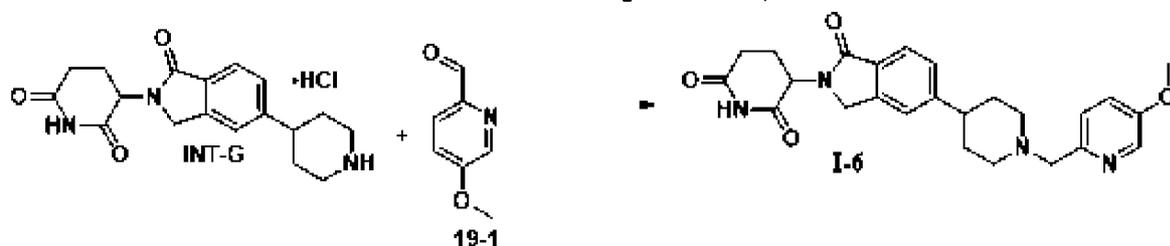
В раствор соединения **17-7** (290 мг, 0,64 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (3 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов растворитель выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали с диэтиловым эфиром и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **I-4** в виде грязно-белого твердого вещества (150 мг, 0,38 ммоль, выход 60%). MS [M+H]⁺ = 356,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 11,00 (s, 1H), 8,82 (br s, 1H), 7,70 (d, J=8,0 Гц, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (d, J=8,8 Гц, 1H), 5,11 (dd, J=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,44 (d, J=17,2 Гц, 1H), 4,31 (d, J=17,2 Гц, 1H), 3,79-3,78 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 1H), 2,67-2,50 (m, 1H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 3H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,42 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,27 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Пример 18. 3-(5-(1-Бензил-2,6-диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона гидрохлорид (I-2)

В перемешиваемый раствор соединения **I-4** (100 мг, 0,25 ммоль) и Et₃N (0,11 мл, 0,76 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли бензилбромид (0,04 мл, 0,30 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного израсходования исходных

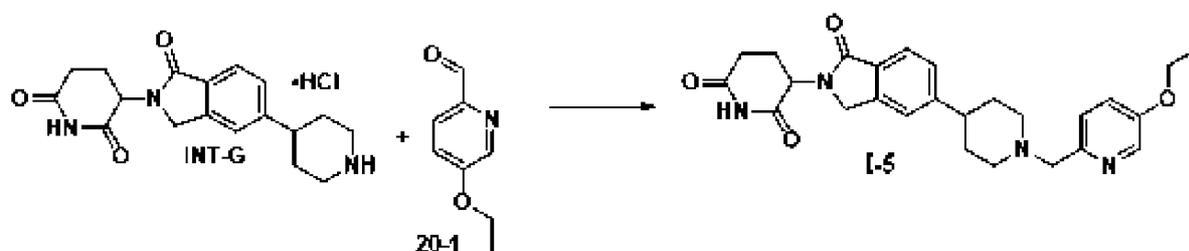
материалов реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 6% MeOH в DCM, с получением соединения **I-2** в виде грязно-белого твердого вещества (30 мг, 0,07 ммоль, выход 26%). MS [M+H]⁺ = 446,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,99 (s, 1H), 7,65 (d, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,20 (m, 6H), 5,11 (dd, *J*=13,4, 4,8 Гц, 1H), 4,45 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,28 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,10-2,85 (m, 4H), 2,65-2,35 (m, 2H), 2,03-1,45 (m, 5H), 1,08-1,05 (m, 6H).

Пример 19. 3-(5-(1-((5-Метоксипиперидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-6)



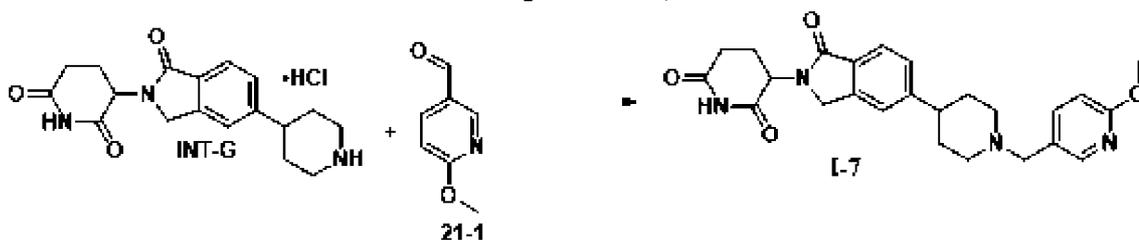
В перемешиваемый раствор соединений **INT-G** (150 мг, 0,41 ммоль) и **19-1** (85 мг, 0,62 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaBH(OAc)₃ (262 мг, 1,23 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 7% MeOH в DCM, с получением соединения **I-6** в виде грязно-белого твердого вещества (40 мг, 0,09 ммоль, выход 22%). MS [M+H]⁺ = 449,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆): δ 10,99 (s, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 7,63 (d, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 3H), 5,10 (dd, *J*=13,2, 4,8 Гц, 1H), 4,42 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 4,28 (d, *J*=17,2 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,94-2,75 (m, 3H), 2,66-2,33 (m, 3H), 2,14-1,96 (m, 3H), 1,77-1,66 (m, 4H).

Пример 20. 3-(5-(1-((5-Этоксипиперидин-2-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (I-5)



В перемешиваемый раствор соединений **INT-G** (150 мг, 0,41 ммоль) и **20-1** (93 мг, 0,62 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (262 мг, 1,23 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 7% MeOH в DCM, с получением соединения **I-5** в виде грязно-белого твердого вещества (60 мг, 0,13 ммоль, выход 32%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 8,18–8,17 (m, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,41–7,33 (m, 3H), 5,09 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,26 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,08 (q, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,04–2,86 (m, 3H), 2,66–2,33 (m, 3H), 2,14–1,96 (m, 3H), 1,77–1,66 (m, 4H), 1,33 (t, $J=6,8$ Гц, 3H).

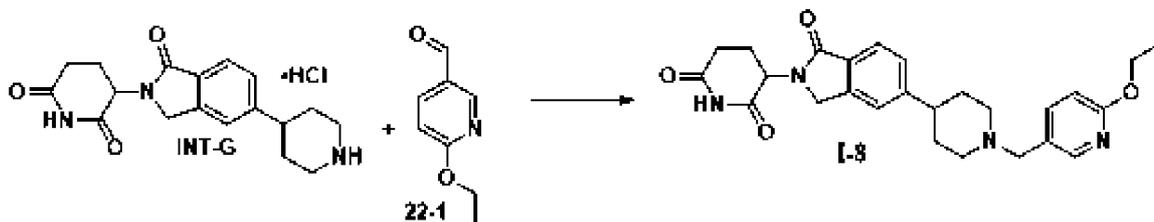
Пример 21. 3-(5-(1-((6-Метоксипиридин-3-ил)метил)пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-дион (**I-7**)



В перемешиваемый раствор соединений **INT-G** (150 мг, 0,41 ммоль) и **21-1** (147 мг, 0,82 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (262 мг, 1,23 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью

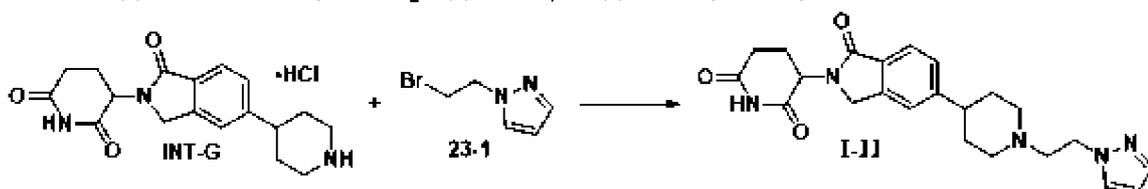
колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 4% MeOH в DCM, с получением соединения **I-7** в виде бледно-коричневого твердого вещества (70 мг, 0,15 ммоль, выход 34%). MS $[M+H]^+ = 449,1$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,99 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,09 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,45 (br s, 2H), 2,94-2,87 (m, 3H), 2,61-2,32 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 3H), 1,79-1,67 (m, 4H).

Пример 22. 3-(5-(1-((6-Этоксипиридин-3-ил) метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (**I-8**)



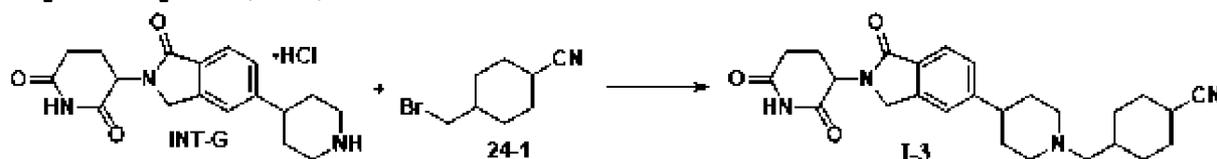
В перемешиваемый раствор соединений **INT-G** (150 мг, 0,41 ммоль) и **22-1** (93 мг, 0,62 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли $NaBH(OAc)_3$ (262 мг, 1,23 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. После завершения реакции обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., ее гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 8% MeOH в DCM, с получением соединения **I-8** в виде грязно-белого твердого вещества (40 мг, 0,08 ммоль, выход 21%). MS $[M+H]^+ = 463,1$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 10,97 (s, 1H), 8,03 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,76 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,09 (dd $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,30-4,24 (m, 3H), 3,44 (s, 2H), 2,94-2,87 (m, 3H), 2,67-2,32 (m, 3H), 2,07-1,95 (m, 3H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,30 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Пример 23. 3-(5-(1-(2-(1H-Пиразол-1-ил) этил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2,6-дион (**I-11**)



В перемешиваемый раствор соединения **INT-G** (150 мг, 0,41 ммоль) и Et_3N (0,17 мл, 1,23 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли соединение **23-1** (142 мг, 0,82 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 6% MeOH в DCM, с получением соединения **I-11** в виде грязно-белого твердого вещества (110 мг, 0,26 ммоль, выход 63%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 422,3$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 7,75 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42-7,38 (m, 2H), 6,22-6,21 (m, 1H), 5,09 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,30-4,22 (m, 3H), 2,99-2,86 (m, 3H), 2,75-2,55 (m, 3H), 2,42-2,31 (m, 2H), 2,15-1,92 (m, 3H), 1,78-1,62 (m, 4H).

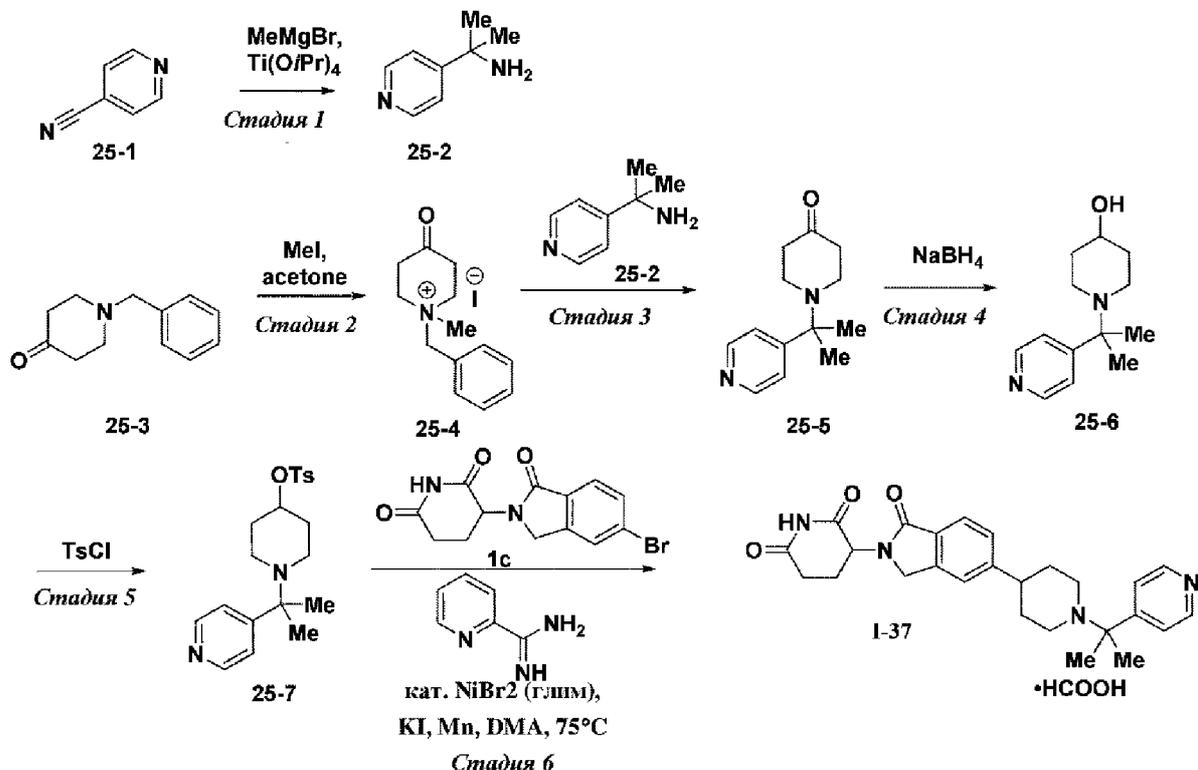
Пример 24. 4-((4-(2-(2,6-Диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)пиперидин-1-ил)метил)циклогексан-1-карбонитрил (I-3)



В перемешиваемый раствор соединения **INT-G** (150 мг, 0,41 ммоль) и Et_3N (0,17 мл, 1,23 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли соединение **24-1** (99 мг, 0,49 ммоль) при 0°C и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. После полного израсходования исходных материалов реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали с помощью EtOAc (2 × 75 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 6% MeOH в DCM, с получением соединения **I-3** в виде грязно-белого твердого вещества (30 мг, 0,07 ммоль, выход 16%). MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,99 (s, 1H), 7,63 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,09 (dd, $J=13,2, 4,8$ Гц, 1H), 4,41 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 4,27 (d, $J=17,2$ Гц, 1H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,29-2,87 (m, 3H), 2,67-2,32 (m, 3H), 2,10-2,09 (m, 2H), 2,08-

1,93 (m, 5H), 1,80-1,66 (m, 5H), 1,53-1,45 (m, 3H), 0,90-0,86 (m, 2H).

Пример 25. Соль HCOOH и 3-(1-оксо-5-(1-(2-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-37)



Стадия 1. 2-(Пиридин-4-ил)пропан-2-амин (25-2)

В раствор соединения **25-1** (5,00 г, 48,0 ммоль) в Et₂O (100 мл) добавляли MeMgBr (3 М в THF, 48,0 мл, 144 ммоль) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. В реакционную смесь добавляли Ti(OiPr)₄ (14,2 мл, 48,0 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили с помощью 1 М водн. раствора NaOH и экстрагировали с помощью Et₂O (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 5-10% MeOH в DCM, с получением соединения **25-2** (1,80 г, 13,2 ммоль, выход 28%) в виде вязкой желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,46-8,45 (m, 2H), 7,50-7,49 (m, 2H), 1,96 (brs, 2H), 1,33 (s, 6H)

Стадия 2. 1-Бензил-1-метил-4-оксопиперидин-1-ий (25-4)

В раствор соединения **25-3** (5,0 г, 26 ммоль) в ацетоне (100 мл) добавляли MeI (2,0 мл, 32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После

завершения реакции реакцию смесь фильтровали, промывали ацетоном и высушивали при пониженном давлении с получением соединения **25-4** (4,0 г, 12 ммоль, 46%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,56-7,55 (m, 5H), 4,73 (s, 2H), 3,85-3,62 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,60-2,72 (m, 2H).

Стадия 3. 1-(2-(Пиридин-4-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-он (25-5)

В раствор соединения **25-2** (2,0 г, 6,0 ммоль) в $\text{EtOH}:\text{H}_2\text{O}$ (об./об. = 3:2) (30 мл) добавляли соединение **25-4** (1,20 г, 9,05 ммоль) и K_2CO_3 (125 мг, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После завершения реакции реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с элюированием в системе 50% EtOAc в гексане, с получением соединения **25-5** (0,60 г, 2,7 ммоль, выход 46%) в виде коричневой жидкости. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): δ 8,56-8,55 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,50-7,49 (d, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,75-2,73 (t, $J=6,0$ Гц, 4H), 2,42-2,40 (t, $J=6,0$ Гц, 4H), 1,38 (s, 6H).

Стадия 4. 1-(2-(Пиридин-4-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ол (25-6)

В раствор соединения **25-5** (232 мг, 1,06 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли порциями NaBH_4 (48 мг, 1,3 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением соединения **25-6** (233 мг, 1,06 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного масла. Продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221,4$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{Хлороформ}-d$) δ 8,54 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 7,47 (d, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,79-3,57 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,25 (t, $J=10,2$ Гц, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H), 1,34 (s, 6H).

Стадия 5. 1-(2-(Пиридин-4-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ила 4-метилбензолсульфонат (25-7)

В раствор соединения **25-6** (233 мг, 1,06 ммоль), DIPEA (0,28 мл, 1,6 ммоль), DMAP (13 мг, 0,11 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли

TsCl (121 мг, 1,06 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. при 0°C и затем в течение ночи при к. т. Реакционную смесь гасили с помощью насыщ. водн. раствора NaHCO₃ и экстрагировали с помощью DCM (×3). Объединенные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением неочищенного соединения **25-7** (390 мг, предположительно количественный выход) в виде коричневого масла. Полученный неочищенный продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 6. Соль HCOOH и 3-(1-оксо-5-(1-(2-(пиридин-4-ил)пропан-2-ил)пиперидин-4-ил)изоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона (I-37)

В суспензию NiBr₂(глим) (7,2 мг, 0,023 ммоль), соли HCl и пиколинимидамида (3,7 мг, 0,023 ммоль), KI (77 мг, 0,46 ммоль) и порошкообразного марганца (43 мг, 0,77 ммоль) в DMA (0,2 мл) добавляли смесь соединения **1c** (50 мг, 0,16 ммоль) и неочищенного соединения **25-7** (174 мг, 0,465 ммоль), растворенную в DMA (1 мл) в атмосфере азота. Затем реакционную смесь тщательно перемешивали при 75°C в течение 7 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь фильтровали и фильтр промывали с помощью MeCN. Затем реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью HPLC (элюирование в системе MeCN/H₂O с 0,1% NH₃ в качестве модификатора) с применением сбора в пробирки, содержащие ~2 капли HCOOH. Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали с применением лиофилизатора с получением соединения **I-37** (6,9 мг, 0,014 ммоль, выход 9%), получаемого в виде белого твердого вещества. MS [M+H]⁺ = 447,5. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN:D₂O (v/v=1:1)) δ 8,61 (d, J=5,9 Гц, 2H), 8,33 (s, 1H), 7,74-7,68 (m, 1H), 7,64 (d, J=5,3 Гц, 2H), 7,43 (d, J=3,8 Гц, 1H), 7,38 (d, J=8,3 Гц, 1H), 5,12-4,94 (m, 1H), 4,50-4,27 (m, 2H), 3,32 (d, J=11,7 Гц, 2H), 2,93-2,69 (m, 5H), 2,47-2,30 (m, 1H), 2,18-2,08 (m, 1H), 1,72 (s, 6H). Отсутствующие протоны перекрываются с остаточными пиками растворителя ацетонитрила или H₂O.

Биологические анализы и данные

Активность соединения в соответствии с настоящим изобретением можно оценить посредством следующих способов *in vitro*.

Пример 26. Количественное определение уровней белков IKZF1 или IKZF2 в клетках 293GT с помощью Prolabel

Систему Prolabel от DiscoverX применяли для разработки высокопроизводительных и количественных анализов для измерения

изменения уровней белков IKZF1 и IKZF2 в ответ на воздействие соединений. Метка Prolabel была получена из альфа-фрагмента бета-галактозидазы и имеет следующую последовательность белка: mssnslavvlqrrdwenpgvtqlnrllaahppfaswrnseeartdrpsqqqlrslnge.

Комплементарный фрагмент бета-галактозидазы (от DiscoverX) добавляли к метке Prolabel с образованием активного фермента бета-галактозидазы, активность которого можно точно измерить. Благодаря этому можно количественно определить уровни содержания слитого белка с меткой Prolabel в клеточных лизатах.

Конструировали лентивирусные векторы на основе остова pLenti6.2/V5-DEST от Invitrogen, в которых метка Prolabel размещалась выше IKZF1, IKZF2 или GSPT1, а слитый белок экспрессировался под контролем промотора CMV.

Для обеспечения умеренной и устойчивой экспрессии слитых белков с Prolabel во всех клетках в популяции из клеток, экспрессирующих одну копию конструкции, конструировали стабильные линии клеток. Лентивирус с упакованными в нем конструкциями получали с помощью набора ViraPower от Invitrogen. Высокоадгезивные клетки 293GT, клетки GripTite 293 MSR от Thermo Fisher Scientific (номер по каталогу: R79507), инфицировали вирусом при низкой множественности инфицирования и отбирали с помощью 5 мкг/мл бластицидина в течение 2 недель.

Уровни содержания слитых белков с меткой Prolabel в линиях клеток, обработанных соединениями, измеряли следующим образом.

В день 1 клетки разбавляли до $1,0 \times 10^6$ клеток/мл в нормальной среде для роста. В каждую лунку непрозрачного белого 384-луночного планшета высевали 17,5 мкл клеток. Планшеты инкубировали в течение ночи в инкубаторе для культур тканей при 37°C.

В день 2 получали серийные разведения соединений в 384-луночных планшетах из 10 мМ исходных растворов. В каждую лунку 384-луночного планшета добавляли 15 мкл DMSO. В первый столбец добавляли 15 мкл исходного раствора соединения. Раствор перемешивали и 15 мкл переносили в следующий столбец. Это повторяли до получения 20 двукратных разведений. 2,5 мкл разбавленных соединений переносили в 60 мкл среды для культивирования клеток в другом 384-луночном планшете и хорошо перемешивали. 2,5 мкл данной смеси добавляли к клеткам, посеянным в планшет. Конечная концентрация DMSO составляла 0,5%, а наивысшая концентрация соединения составляла 50 мМ. Планшеты инкубировали в течение ночи (например, в течение приблизительно 14 ч., 18 ч. или 24 ч.) в

инкубаторе для культур тканей при 37°C.

В день 3 планшеты извлекали из инкубатора и обеспечивали их уравнивание при к. т. в течение 30 минут. Субстрат для Prolabel (набор для выявления Prolabel PathHunter от DiscoverX, руководство пользователя: 93-0180) добавляли согласно описанному в протоколах производителя. Планшеты инкубировали при к. т. в течение трех часов и считывали показатели люминесценции с помощью планшет-ридера Envision (Perkin Elmer). Данные анализировали и визуализировали с помощью пакета программного обеспечения Spotfire.

В таблице 14 показана активность деградации Helios (IKZF2), Ikaros (IKZF1) и белка 1 перехода между фазами G1 и S (GSPT1) под действием соединений по настоящему изобретению в анализах Prolabel в клетках 293GT (% разрушения указан при 10 мкМ). Помалидомид тестировали в качестве контроля.

ТАБЛИЦА 14

Активность IKZF2 и IKZF1			
№ соед.	IKZF2		IKZF1 AC₅₀ (мкМ)
	AC₅₀ (мкМ)	% снижения уровня белка при 10 мкМ, 24 ч.	
I-1	2,2	70%	>30
I-2	-	35% при 30 мкМ	>30
I-3	0,089	60%	>30
I-4	-	30% при 30 мкМ	>30
I-5	0,025	60%	>30
I-6	0,009	50%	>30
I-7	0,024	80%	>30
I-8	0,014	70%	>30
I-10	0,017	75%	>30
I-11	0,14	60%	>30
I-12	-	-	>30
I-13	0,012	80%	>30
I-14	2,86	55%	>30

I-15	1,87	40%	>30
I-16	13,1	50%	>30
I-17	1,73	50%	>30
I-18	10,0	40%	>30
I-30	0,020	80%	>30
I-31	0,079	70%	>30
I-32	0,092	62%	>30
I-33	0,064	62%	>30
I-35	0,019	80%	>30
I-36	0,038	74%	>30
Контроль		>50	0,05 (80% деградация при 10 мкМ)

Пример 26. Количественное определение подавляющей активности *in vitro* первичных регуляторных Т-клеток человека, размножаемых в присутствии соединений

Материалы и способы

Сортировка Treg-клеток

Лейкоцитарные пленки человека получали от BioreclamationIVT в США. CD4+ Т-клетки выделяли из указанных лейкоцитарных пленок с помощью коктейля для обогащения популяции CD4+ Т-клеток человека RosetteSep (StemCell Technologies, США) и градиентного центрифугирования в Ficoll Paque Plus (GE Healthcare LifeSciences, США) согласно рекомендациям производителя. Клетки ресуспендировали в среде RPMI, дополненной 1% раствором пенициллина-стрептомицина, 10% фетальной бычьей сывороткой крови, HEPES (10 мМ), MEM NEAA (100 нМ), пируватом натрия (1 мМ) (все добавки от Thermo Fisher Scientific, США), в дальнейшем называемой полной средой RPMI (cRPMI), и оставляли в покое в течение ночи при 37°C, 5% CO₂ в присутствии 2 ед./мл rhIL-2 (Proleukin, Novartis). Клетки собирали и ресуспендировали в подвижном буфере autoMACS, дополненном BSA (Miltenyi Biotec, США), и метили с помощью антитела к CD4, конъюгированного с FITC (клона RPA-T4), антитела к CD25,

конъюгированного с APC (клона М-А251) (Biolegend), и микрогранул с антителом к CD25 (Miltenyi Biotec, США). Клетки, обогащенные CD25, затем выделяли с помощью сепаратора autoMACS Pro. Затем получали высокоочищенную популяцию Treg-клеток путем дополнительной сортировки CD4+ CD25hi клеток с помощью клеточного сортера Sony SH800. Получаемая в результате популяция Treg-клеток обычно была более чем на 90% чистой согласно экспрессии FOXP3.

Размножение Treg-клеток

Очищенные Treg-клетки высевали в cRPMI в 96-луночных круглодонных планшетах при плотности 25000–50000 клеток на лунку и активировали в присутствии 500 ед./мл rhIL2 и средства для размножения Treg Dynabeads (Thermo Fisher Scientific, США) в соответствии с рекомендациями производителя в присутствии или при отсутствии 100 мкМ рапамицина (Thermo Fisher Scientific, США). Затем добавляли соединения по настоящему изобретению при конечной концентрации 10 мкМ и добавляли DMSO в качестве среды-носителя, выполняющей функцию контроля. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в общей сложности в течение 12–14 дней. Соединение и rhIL2 пополняли каждые 48 ч. в течение всего периода культивирования.

Фенотипический анализ размножившихся Treg-клеток

Клетки собирали и подсчитывали, и кратность размножения рассчитывали как (число извлеченных клеток)/(число клеток, посеянных в планшет). Некоторую долю клеток фиксировали и пермеабелизировали с помощью набора с буфером для окрашивания на Foxp3 eBioscience (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, США) и окрашивали с помощью антитела к Helios, конъюгированного с PE-цианином 7 (клона 22F6). Для определения экспрессии IL2 размножившиеся Treg-клетки дополнительно инкубировали в присутствии коктейля для стимуляции клеток eBioscience с ингибиторами транспорта белков (Thermo Fisher Scientific) в течение 4 часов с последующей фиксацией и окрашиванием с помощью антитела к IL2, конъюгированного с BV711 (клона MQ1-17H12) (BioLegend, США). Данные о клетках получали на LSRFortessa (Becton Dickinson, США) и анализ проводили с помощью программного обеспечения FlowJo (TreeStar, США).

Функциональный анализ размножившихся Treg-клеток

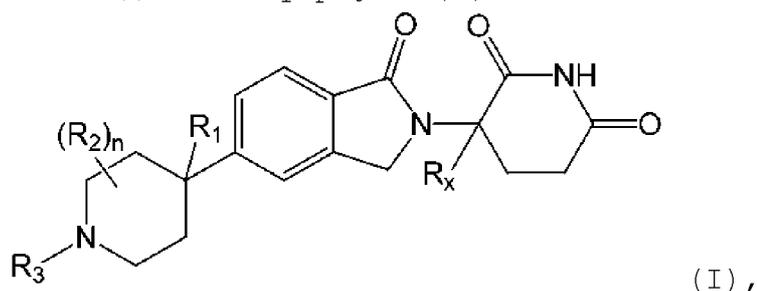
Первичные РВМС человека получали из свежеприготовленных лейкоцитарных пленок (BioReclamationIVT) с помощью градиентного центрифугирования в Ficoll Paque Plus согласно рекомендациям производителя. Клетки затем метили с помощью CFSE (N-

сукцинимидилового сложного эфира диацетата 5(6)-карбоксихлорофлуоресцеина, Sigma-Aldrich, США) и высевали в трех повторностях в cRPMI в круглодонных 96-луночных планшетах в отдельности или с размножившимися Treg-клетками в соотношении PBMC:Treg 1:2. Затем добавляют соединения по настоящему изобретению при конечной концентрации 10 мкМ и добавляют DMSO в качестве среды-носителя, выполняющей функцию контроля. Клетки активировали с помощью растворимого антитела к CD3 (клона OKT3) (eBioscience, ThermoFisher Scientific, США) в конечной концентрации 100 нг/мл. Клетки инкубировали при 37°C, 5% CO₂ в общей сложности в течение 4-5 дней. По завершении культивирования клетки окрашивали с помощью синего красителя для определения жизнеспособности LIVE/DEAD (Thermo Fisher Scientific, США) согласно инструкциям производителя с последующим окрашиванием с помощью антитела к CD4, конъюгированного с BVU737 (клона SK3) (BD Biosciences, США) и антитела к CD8, конъюгированного с BV711 (клона RPA-T8) (Biolegend, США). Данные о клетках получали на LSRFortessa (Becton Dickinson, США), и анализ проводят с помощью программного обеспечения FlowJo (TreeStar, США). Пролиферацию оценивали в каждой популяции в виде доли клеток, имеющих разбавленный CFSE. Подавление оценивали для каждого условия по сравнению с иммунореактивными клетками, высеянными в планшет в отдельности.

Специалистам в данной области техники будут понятны многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления, описанных конкретно в данном документе, или же путем проведения всего лишь обычных экспериментов они смогут установить такие эквиваленты. Предполагается, что такие эквиваленты входят в объем нижеследующей формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):



где:

R_1 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксialкил, галоген,

$-OH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NH(C_1-C_6)$ алкил, $-(CH_2)_{0-2}N((C_1-C_6)$ алкил) $_2$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)OH$ или CN ;

каждый R_2 независимо представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_1-C_6) галогеналкил, (C_1-C_6) гидроксialкил, CN или галоген, или

R_1 и R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или

два R_2 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкил или 4-6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S ;

R_3 представляет собой (C_1-C_6) алкил, (C_6-C_{10}) арил, 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_8) циклоалкил или 4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_4 ; и арил, гетероарил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими R_5 , или

R_2 и R_3 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо;

каждый R_4 независимо выбран из $-C(O)OR_6$, $-C(O)NR_6R_6'$, $-NR_6C(O)R_6'$, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN ,

(C_6-C_{10}) арила, 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O , N и S ,

(C_3-C_8) циклоалкила и 4-7-членного гетероциклоалкильного кольца, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где арильная, гетероарильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группы необязательно замещены одним или несколькими R_7 ;

каждый R_5 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси,

(C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, (C_1-C_6) гидроксипалкила, галогена, $-OH$, $-NH_2$, CN ,

(C_3-C_7) циклоалкила, 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , или

два R_5 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенные одним или несколькими R_{10} , или

два R_5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_3-C_7) циклоалкильное кольцо или 4-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенные одним или несколькими R_{10} ;

каждый из R_6 и R_6 , независимо представляет собой H , (C_1-C_6) алкил или (C_6-C_{10}) арил;

каждый R_7 независимо выбран из (C_1-C_6) алкила, (C_2-C_6) алкенила, (C_2-C_6) алкинила, (C_1-C_6) алкокси,

(C_1-C_6) галогеналкила, (C_1-C_6) галогеналкокси, $-C(O)R_8$, $-(CH_2)_{0-3}C(O)OR_8$, $-C(O)NR_8R_9$, $-NR_8C(O)R_9$, $-NR_8C(O)OR_9$, $-S(O)_pNR_8R_9$, $-S(O)_pR_{12}$, (C_1-C_6) гидроксипалкила, галогена, $-OH$, $-O(CH_2)_{1-3}CN$, $-NH_2$, CN , $-O(CH_2)_{0-3}(C_6-C_{10})$ арила, адамантила, $-O(CH_2)_{0-3}$ -5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_6-C_{10}) арила, моноциклического или бициклического 5-10-членного гетероарила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , (C_3-C_7) циклоалкила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , где алкил необязательно замещен одним или несколькими R_{11} , и арил, гетероарил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена,

(C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) галогеналкила и (C_1-C_6) алкокси, или

два R_7 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $=O$, или

два R_7 , если они присоединены к смежным атомам, вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_6-C_{10}) арильное кольцо или 5- или 6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O , N и S , необязательно замещенные одним

или несколькими R_{10} , или

два R_7 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют (C_5 - C_7)циклоалкильное кольцо или 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, необязательно замещенные одним или несколькими R_{10} ;

каждый из R_8 и R_9 независимо представляет собой H или (C_1 - C_6) алкил;

каждый R_{10} независимо выбран из (C_1 - C_6) алкила, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкила,

(C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксипалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN, или

два R_{10} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют =O);

каждый R_{11} независимо выбран из CN, (C_1 - C_6) алкокси, (C_6 - C_{10}) арила и 5-7-членного гетероциклоалкила, содержащего 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним или несколькими заместителями, каждый из которых независимо выбран из (C_1 - C_6) алкила, (C_1 - C_6) алкокси, (C_1 - C_6) галогеналкила, (C_1 - C_6) галогеналкокси, (C_1 - C_6) гидроксипалкила, галогена, -OH, -NH₂ и CN;

R_{12} представляет собой (C_1 - C_6) алкил, (C_1 - C_6) галогеналкил, (C_6 - C_{10}) арил или 5-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1-3 гетероатома, выбранные из O, N и S;

R_x представляет собой H или D; и

n равняется 0, 1, 2 или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

2. Соединение по п. 1, где R_x представляет собой H.

3. Соединение по п. 1 или п. 2, где R_1 представляет собой (C_1 - C_6) алкокси, галоген, -OH, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ или CN.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 .

5. Соединение по любому из пп. 1-3, где R_3 представляет собой (C_1 - C_6) алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R_4 выбран из (C_6 - C_{10}) арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_6 .

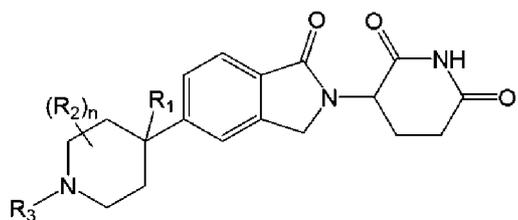
7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_4 представляет собой

фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_6 .

8. Соединение по любому из пп. 1-6, где R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_6 .

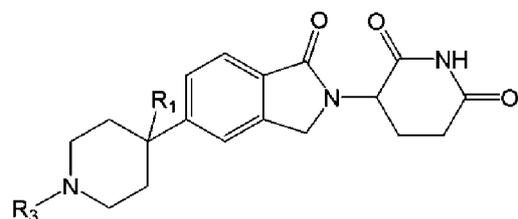
9. Соединение по любому из пп. 1-8, где n равняется 0.

10. Соединение по п. 1, характеризующееся формулой (Ia) или формулой (Ib):



(Ia)

или



(Ib),

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

11. Соединение по п. 10, где R_3 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, необязательно замещенный одним - тремя R_4 .

12. Соединение по п. 10, где R_3 представляет собой (C_1 - C_6)алкил, замещенный одним - тремя R_4 .

13. Соединение по любому из пп. 10-12, где R_4 выбран из (C_6 - C_{10})арила и 5- или 6-членного гетероарила, содержащего 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_6 .

14. Соединение по любому из пп. 10-13, где R_4 представляет собой фенил, необязательно замещенный одним - тремя R_6 .

15. Соединение по любому из пп. 10-13, где R_4 представляет собой 5- или 6-членный гетероарил, содержащий 1-4 гетероатома, выбранные из O, N и S, где арил и гетероарил необязательно замещены одним - тремя R_6 .

16. Соединение по п. 1, выбранное из:

3-(5-(1-бензил-4-гидроксипиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензил-4-метоксипиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил)пиперидин-2,6-диона;

3-(5-(1-бензил-4-фторпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-

ил) пиперидин-2, 6-диона;

1-бензил-4-(2-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) пиперидин-4-карбонитрила;

3-(5-(4-амино-1-бензилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3-(5-(3-бензил-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3-(5-(3-((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил)-3-азабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3-(5-(4-фтор-1-((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3-(5-(4-гидрокси-1-((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3-(5-(4-метокси-1-((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3-(5-(4-амино-1-((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона и

4-(2-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил)-1-((1r, 4r)-4-метоксициклогексил)метил) пиперидин-4-карбонитрила;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

17. Соединение, выбранное из:

3-(1-оксо-5-(1-((6-оксо-1, 6-дигидропиперидин-3-ил)метил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3-(5-(1-бензил-2, 6-диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

(1r, 4r)-4-((4-(2-(2, 6-диоксопиперидин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-5-ил) пиперидин-1-ил)метил) циклогексан-1-карбонитрила;

3-(5-(2, 6-диметилпиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3-(5-(1-((5-этоксипиперидин-2-ил)метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3-(5-(1-((5-метоксипиперидин-2-ил)метил) пиперидин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

- 3- (5- (1- ((6-метоксипиридин-3-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- ((6-этоксипиридин-3-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- ((5-метил-1Н-имидазол-4-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- ((4- (фторметил) циклогексил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- (2- (1Н-пиразол-1-ил) этил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- ((4-метилпиримидин-5-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- ((4-метилциклогекс-3-ен-1-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (1-оксо-5- (1- (пиразин-2-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (1-оксо-5- (1- (пиридазин-3-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (1-оксо-5- (1- (пиримидин-4-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- ((2-метилпиримидин-5-ил) метил) пиперидин-4-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (1-оксо-5- (1- (пиридазин-4-илметил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- ((1R, 4S) -2-бензил-2-азабицикло [2.2.2] октан-5-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- ((1R, 5S) -9-бензил-3-метил-3, 9-диазабицикло [3.3.1] нонан-7-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- ((1R, 5S) -9-бензил-3-окса-9-азабицикло [3.3.1] нонан-7-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- ((1R, 5S) -9-бензил-3, 9-диазабицикло [3.3.1] нонан-7-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- ((1S, 4S) -2-бензил-2-азабицикло [2.2.1] гептан-5-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- ((1R, 5S) -9-этил-3-метил-3, 9-диазабицикло [3.3.1] нонан-7-ил) -1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (1-оксо-5- (1- (1- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) этил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;
- 3- (5- (1- (1- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил) этил) пиперидин-4-ил) -1-

оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- (1- (1-этил-1Н-пиразол-4-ил) пропил) пиперидин-4-ил) - 1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (1-оксо-5- (1- (1- (пиразин-2-ил) пропил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (1-оксо-5- (1- (1- (пиридазин-4-ил) пропил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- (6, 7-дигидро-5Н-циклопента [b] пиридин-5-ил) пиперидин-4-ил) - 1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (5- (1- (4-метоксициклогексил) пиперидин-4-ил) - 1-оксоизоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

3- (1-оксо-5- (1- (2- (пиридин-4-ил) пропан-2-ил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона и

3- (1-оксо-5- (1- (2-оксо-1, 2-дигидропиридин-3-ил) метил) пиперидин-4-ил) изоиндолин-2-ил) пиперидин-2, 6-диона;

или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера и фармацевтически приемлемый носитель или вспомогательное вещество.

19. Фармацевтическая композиция по п. 18, дополнительно содержащая по меньшей мере одно дополнительное фармацевтическое средство.

20. Фармацевтическая композиция по п. 18 или п. 19 для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2.

21. Способ обеспечения дегградации IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

22. Способ лечения заболевания или нарушения, на которые влияет модуляция уровней белка IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

23. Способ модуляции уровней белка IKZF2, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата,

пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

24. Способ снижения пролиферации клетки, при этом способ включает приведение клетки в контакт с соединением по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой солью, гидратом, сольватом, пролекарством на его основе, его стереоизомером или таутомером и снижение уровней белка IKZF2.

25. Способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера.

26. Способ по п. 25, где рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

27. Способ по п. 25, где рак представляет собой рак, иммунный ответ на который является недостаточным, или рак с иммуногенными свойствами.

28. Способ снижения уровней белка IKZF2 у субъекта, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17 или фармацевтически приемлемой соли.

29. Способ по любому из пп. 21-28, где введение осуществляют перорально, парентерально, подкожно, путем инъекции или путем инфузии.

30. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в лечении заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2.

31. Применение соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, на которые влияет снижение уровней белка IKZF2.

32. Соединение по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат, сольват, пролекарство на его основе, его стереоизомер или таутомер для применения в изготовлении лекарственного препарата для лечения заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней белка IKZF2.

33. Применение соединения по любому из пп. 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата, пролекарства на его основе, его стереоизомера или таутомера в лечении заболевания или нарушения, ассоциированных со снижением уровней белка IKZF2.

34. Соединение по п. 30 или п. 32 или применение по п. 31 или п. 33, где заболевание или нарушение выбраны из немелкоклеточного рака легкого (NSCLC), меланомы, трижды негативного рака молочной железы (TNBC), рака носоглотки (NPC), колоректального рака с микросателлитной стабильностью (mssCRC), тимомы, карциноида, острого миелогенного лейкоза и стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST).

По доверенности