(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 040083 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.04.18

(21) Номер заявки
201890746

(22) Дата подачи заявки
2016.09.16

(51) Int. Cl. ***A61K 31/44*** (2006.01)
A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ, ИНГИБИРУЮЩИЕ PCNA, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С АКТИВНОСТЬЮ PCNA

(31) **62/220,014; 62/313,592; 62/340,964**
(32) **2015.09.17; 2016.03.25; 2016.05.24**
(33) **US**
(43) **2019.03.29**
(86) **PCT/US2016/052310**
(87) **WO 2017/049206 2017.03.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СИТИ ОФ ХОУП (US)

(72) Изобретатель:
Малкас Линда Х., Хорн Дэвид, Хикки Роберт Дж., Гу Лон (US)

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

(56) US-A1-20070191378
US-B2-7067506
US-A1-20010049374
WO-A2-2005117867
US-A1-20120015962
US-A-6090854
US-A1-20070208166
US-A1-20090048226

WANG, J.L. et al. Predictive Significance of the Alterations of p16INK4A, p14ARF, p53, and Proliferating Cell Nuclear Antigen Expression in the Progression of Cervical Cancer. Clinical Cancer Research, Vol. 10, 1 April 2004, pp. 2407-2414; abstract; page 2407, column 2, paragraph 2

EP-A1-1291341

NURDEN, A.T. Platelets, inflammation and tissue regeneration. Thrombosis and Haemostasis, Vol. 105, Supplement 1, 2011, pp. S13-S33; abstract

US-A1-20120108562

GRIVENNIKOV, S.I. et al. Immunity, Inflammation, and Cancer. Cell, Vol. 140, 19 March 2010, pp. 883-899; abstract

WO-A1-2012004554

GAVETT, S.H. et al. Interleukin 12 Inhibits Antigen-induced Airway Hyperresponsiveness, Inflammation, and Th2 Cytokine Expression in Mice. Journal of Experimental Medicine, Vol. 182, November 1995, pp. 1527-1536; abstract

TAN, Z. et al. Small-Molecule Targeting of Proliferating Cell Nuclear Antigen Chromatin Association Inhibits Tumor Cell Growth. Molecular Pharmacology, Vol. 81, 2012, pp. 811-819; abstract

US-A-5783597
US-A-4269829
US-A-4030910

PUBCHEM. CTK6A1088. 13 November 2007, pp. 1-9 [online], [retrieved on 2016-11-03]. Retrieved from the Internet <URL:https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/16794268>; page 3

SCOTT, et al. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. British Journal of Cancer, Vol. 87, 2002, pp. 264-267; abstract

LEHMANN, B.D. et al. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. The Journal of Clinical Investigation, Vol. 121, No. 7, July 2011, pp. 2750-2767; abstract

BUCKNER, J.C. et al. Central Nervous System Tumors. Mayo Clinic Proceedings, Vol. 82, No. 10, October 2007, pp. 1271-1286; abstract

ZHANG, Y. et al. Intravenous RNA Interference Gene Therapy Targeting the Human Epidermal Growth Factor Receptor Prolongs Survival in Intracranial Brain Cancer. Clinical Cancer Research, Vol. 10, 1 June 2004, pp. 3667-3677; abstract

MUNCH, G. et al. Microglial activation induces cell death, inhibits neurite outgrowth and causes neurite retraction of differentiated neuroblastoma cells. Experimental Brain Research, Vol. 150, 2003, pp. 1-8; page 3, column 1, paragraph 1

US-A1-20110301188

(57) В данном документе описаны, среди прочего, соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, где все заместители являются такими же, как в формуле изобретения. Также представлены фармацевтическая композиция для лечения заболевания, связанного с активностью PCNA, содержащая указанное соединение, фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая указанное соединение, способ лечения заболевания, связанного с активностью PCNA, способ лечения рака и способ ингибирования активности PCNA.

040083 B1

040083 B1

(II)

040083 B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

В данной заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке США № 62/220014, поданной 17 сентября 2015 г., по предварительной заявке США № 62/313592, поданной 25 марта 2016 г., и по предварительной заявке США № 62/340964, поданной 24 мая 2016 г., которые включены в данное описание в полном объеме посредством ссылки и во всех отношениях.

Ссылка на "Перечень последовательностей", таблицу или приложение с перечнем компьютерных программ, поданных в виде ASCII файла

Перечень последовательностей, записанный в файле 48440-512001WO_ST25.TXT, создан 13 сентября 2016 г., 4862 байта, машинный формат IBM-PC, операционная система MS Windows, включен в данное описание посредством ссылки.

Заявление в отношении прав на изобретение, сделанного при федеральном спонсорстве на исследования и разработки

Данное изобретение было сделано при государственной поддержке в рамках R01CA121289, R01CA120954 и P30CA033572, присужденных Национальными институтами здравоохранения; и W81XWH-11-1-078б, присужденной Министерством обороны.

Правительство обладает определенными правами в данном изобретении.

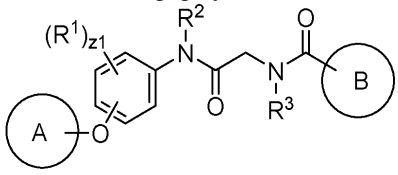
Уровень техники

Нейробластома (НБ), возникающая из клеток-предшественников нервных гребней симпатической нервной системы и приводящая к 15% всех случаев детской смертности, является одним из наиболее распространенных детских новообразований [1]. Одним из наиболее важных факторов, определяющих варианты лечения и прогноз пациентов с НБ, является стратификация риска. Выживание является отличным в группах с низким и средним риском [2]. Локализованные адреналовые опухоли часто спонтанно регрессируют. Существующая в настоящее время терапия для НБ высокого риска состоит из индукционной терапии, высокодозной химиотерапии и трансплантации аутологичных стволовых клеток (HDCT/autoSCT) в качестве консолидирующей терапии и поддерживающей терапии с помощью 13-цис-ретиноевой кислоты и иммунотерапии для снижения рецидива от минимальной остаточной болезни [3]. Несмотря на агрессивные терапевтические режимы, которые часто вызывают серьезные побочные эффекты и, возможно, вторичное злокачественное образование [4], около 50% пациентов с прогрессирующими заболеваниями либо устойчивы к лечению, либо рецидивируют. Существует неблагоприятный прогноз выживаемости пациентов с высоким риском НБ [5, 6]. Таким образом, существует значительная медицинская потребность в новых способах лечения для улучшения исходов лечения рака. В данном документе описаны решения этих и других проблем в данной области техники.

Краткое описание изобретения

В данном документе, среди прочего, предложены лиганды ядерного антигена клеточной пролиферации (PCNA) и способы их применения.

В одном аспекте предложено соединение формулы



(I)

где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный хинолинил или замещенный или незамещенный изохинолинил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, $-CHX^1_2$, CH_2X^1, CN, SO_2Cl, $SO_{n1}R^{10}$, $SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NR^7R^8$, $N(O)_{m1}$, NR^7R^8, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^7R^8$, OR^{10}, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C{=}(O)R^9$, $-NR^7C(O)\text{-}OR^9$, NR^7OR^9, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^1 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^2 независимо представляет собой водород, галоген, CX^2_3, CHX^2_2, $-CH_2X^2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)\text{-}OH$, NHOH, OCX^2_3, $OCHX^2_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^3 независимо представляет собой водород, галоген, CX^3_3, CHX^3_2, $-CH_2X^3$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$,

-NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^3_3, $OCHX^3_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^7, R^8, R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, галоген, CX^A_3, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^A_3, $OCHX^A_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^7 и R^8 заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

m1 и v1 независимо равны 1 или 2;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

X^1, X^2, X^3 и X^A независимо представляют собой -Cl, Br, I или F.

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с описанием в данном документе или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

В другом аспекте предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте предложен способ ингибирования активности PCNA у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1A-1E изображены данные по разработке AOH1160, мощного модулятора PCNA. На фиг. 1A изображена химическая структура AOH1160. Эфирный кислород в AOH1160 обозначен пунктирной рамкой. Фиг. 1B представляет собой линейный график, показывающий, что клеточные линии НБ человека, SK-N-DZ (круги), SK-N-AS (квадраты) и SK-N-BE (2)c (наконечники треугольников) культивировали в присутствии различных концентраций AOH1160. Доброкачественные клетки 7SM0032 (наконечники треугольников) и человеческие PBMC (кресты) также культивировали при той же обработке AOH1160. Клетки, культивированные в отсутствие AOH1160, использовали в качестве контроля. Рост клеток измеряли с помощью исследования CellTiter Glo (Promega). Среднее значение сигналов люминесценции в трех повторностях, нормированных на контроль для каждой клеточной линии, составляло условные отклонения плюс/минус. Фиг. 1C представляет собой линейный график, показывающий, что репортерные клетки TRβ обрабатывали различными концентрациями T3, AOH39 (N-(2-((2-бензилфенил)амино)-2-оксоэтил)-1-нафтамида) или AOH1160 в течение 24 ч. Влияние соединений на активность TRβ исследовали путем измерения относительных световых единиц (OCE) на люминесцентном планшетном ридере OCE. Круги: сигналы от T3-обработанных клеток; квадраты: перекрывающие сигналы от обработанных AOH39 или AOH1160 клеток. На фиг. 1D проиллюстрировано компьютерное моделирование изображения связывания малых молекул с PCNA. Первоначально модель была построена по методологии AAD и дополнительно усовершенствована методом моделирования метадинамики 50 нс. Изображены малые молекулы (в палочке) и поверхность PCNA вокруг связывающего кармана. Остатки петли L126-Y133 PCNA обозначены черным и серым оттенком. На изображении AOH1160 проиллюстрировано, как различные оттенки серых палочек и AOH39, как серые палочки. На фиг. 1E изображена серия спектров из экспериментов SDT ЯМР с использованием 1 мкМ PCNA. STD ЯМР структура соединения T3 показана сверху вместе с протонными метками. Спектр 1) является спектром сравнения T3; спектр 2) представляет собой спектр насыщения 30 мкМ T3 в комплексе с PCNA в отсутствие AOH1160. Спектр 3) является эталонным спектром 30 мкМ T3 и 2,9 мкМ AOH116; и спектр 4) представляет собой спектр насыщения 30 мкМ T3 в комплексе с PCNA в присутствии 3,2 мкМ AOH1160.

На фиг. 2A-2D изображены данные об индукции ареста клеточного цикла, повреждениях ДНК и апоптозе AOH1160. На фиг. 2A изображена серия спектров, иллюстрирующая 7SM0032 (нижняя серия спектров) или SK-N-DZ (верхняя серия спектров), фиксированные, окрашенные пропидиум иодидом (PI) и анализируемые с помощью проточной цитометрии после обработки 500 нМ AOH1160 в течение указанного времени. Фиг. 2B представляет собой серию изображений гелей, иллюстрирующих экстракты из клеток 7SM0032 или SK-N-DZ, обработанных 500 нМ AOH1160 в течение указанного времени, которые были проанализированы вестерн-блотом. Фиг. 2C-2D представляет собой серию изображений, иллюстрирующих TUNEL-анализ. Клетки 7SM0032 или SK-N-DZ, обработанные 500 нМ AOH1160 в течение 24 ч, фиксировали на предметных стеклах. Аппоптоз клеток анализировали с помощью TUNEL-анализ. Фиг. 2C: флуорофор TMR, прикрепленный к свободным концам ДНК, указывает на клетки, подвергаю-

щиеся апоптозу. Наблюдаются окрашенные DAPI ядра. Фиг. 2D: преобладание апоптотических клеток по отношению к общему количеству клеток в шести случайно выбранных полях было усредненным и графически составило плюс/минус стандартные отклонения. Темные и светлые полосы представляют собой результаты для 7SM0032 и SK-N-DZ клеток соответственно.

На фиг. 3A проиллюстрированы изображения отдельных нитей ДНК, удлиненных относительно их оригинального размера при репликации ДНК (анализ ДНК-волокна), и фиг. 3B изображает гистограмму, показывающую ингибирование удлинения репликативной вилки с помощью AOH1160. Синхронизированные клетки последовательно инкубировали в присутствии CldU и IdU до и после лечения AOH1160 соответственно. В качестве контроля использовали клетки, последовательно инкубированные с теми же двумя нуклеотидными аналогами, но без AOH1160. Изображения фиг. 3A иллюстрируют репрезентативные изображения меченых цепей ДНК из клеток, обработанных с помощью или без помощи AOH1160. На фиг. 3B изображены длины CldU (светло-серый) и IdU (темно-серый) включенных сегментов ДНК, измеренных из более чем 30 независимых нитей ДНК в клетках, обработанных с помощью или без помощи AOH1160, были усреднены и составлены со стандартными отклонениями.

На фиг. 4 изображен линейный график, иллюстрирующий ингибирование ГР-опосредованного восстановления DSB. Клеточные линии DR-GFP (квадраты) и EJ5-GFP (круги) временно трансфицировали плазмидой pCBASce, которая экспрессирует мегануклеазу I-SceI. Через 3 ч после трансфекции клетки обрабатывали различными концентрациями AOH1160 в среде для свежего роста. Клетки, обработанные ДМСО, использовали в качестве контроля. Охватываемые ГР (гомологичная рекомбинация) и СК-опосредованные (опосредованные с соединением концов) операции восстановления двухнитевого разрыва (DSB), отмеченные восстановлением функционального GFP-гена в соответствующих клеточных линиях, определяли количественно путем измерения относительной численности GFP-положительных клеток проточной цитометрией СК-. Результаты в трех повторениях по каждой клеточной линии и по условию обработки по сравнению с контролем составляли усредненные и градуированные плюс/минус стандартные отклонения.

На фиг. 5 изображен линейный график, показывающий повышенную чувствительность к цисплатину AOH1160. Человеческие SK-N-DZ НБ-клетки обрабатывали с помощью или без помощи различных концентраций цисплатина (CPT) в присутствии или отсутствие 500 нМ AOH1160 в течение 18 ч. Клетки дважды промывали средой для выращивания клеток и культивировали в свежей среде в течение 3 недель, чтобы обеспечить образование колоний. Количество колоний в чашках, обработанных цисплатином без AOH1160 (круги), было нормировано на количество колоний в чашках без цисплатина или обработку AOH1160. Количество колоний в чашках, обработанных как цисплатином, так и AOH1160 (треугольники), было нормировано на количество колоний в чашках, обработанных только 500 нМ AOH1160. Относительное количество колоний в трех повторах для каждого условия обработки было усреднено и составило плюс/минус стандартные отклонения. * обозначает $p < 0.01$.

На фиг. 6A-6B изображено измерение ингибирования роста опухоли с помощью AOH1160 in vivo. Гистограмма на фиг. 6A иллюстрирует мышей, несущих SK-N-BE (2) с производными опухоли ксенотрансплантата, которым давали только несущую среду или 30 мг/кг AOH1160 в течение 4 недель. Опухоли были выделены из этих мышей в конце эксперимента. Массы опухолей измеряли и индивидуально составляли. Круги представляют собой мышей, обработанных только несущей средой, а треугольники представляют собой мышей, обработанных AOH1160. На фиг. 6B изображены значения массы животных с течением времени. Круги представляют собой мышей, обработанных только несущей средой, а треугольники представляют собой мышей, обработанных AOH1160. На фиг. 6C изображен объем опухоли, рассчитанный на основании на длины (L) и ширины (W) опухолей ($V=L\times W^2\times 0.5$) в различные моменты времени после имплантации опухоли. Черные треугольники представляют объемы опухолей у мышей, обработанных 30 мг/кг AOH1160, и черные круги, представляют объемы опухолей у мышей, обработанных только несущей средой. * обозначает $p < 0.01$.

Фиг. 7 - панель-тест NCI-60. Действие AOH1160 на рост панели NCI-60, которая состоит из 60 линий раковых клеток, представляющих 9 основных типов рака, был испытан в исследовании с 5 дозами. Изображены значения Log IC_{50}, определенные для каждой клеточной линии. Медиана IC_{50} для этой панели клеточных линий составляет около 320 нМ или 3.2×10^{-7} М (значение Log которого соотетствует -6.5 на графике). Данное исследование было выполнено Национальным институтом рака.

На фиг. 8A проиллюстрирована деградация AOH1160 путем амидного расщепления в плазме мыши. На фиг. 8B изображена стабильность AOH1160 в плазме человека и животных. AOH1160 быстро деградировал в плазме, собранной из мыши Balb/c дикого типа. Анализ жидкой хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС) метаболитов AOH1160 показал, что соединение деградировало путем амидного расщепления, как изображено на левой панели. Данное амидное расщепление катализировалось карбоксиэстеразой ES-1, которая высоко экспрессируется у грызунов, но не значительно выражена в крови высших видов млекопитающих. AOH1160 стабилен в плазме собак, обезьян и человека, а также в плазме мышей с дефицитом ES-1 (Es1e/SCID). Стабильность AOH1160 у мышей Es1e/SCID не только доказала, что ES-1 ответственна за быструю деградацию AOH1160, но также идентифицировала модель мыши,

которая имитирует ферментативную среду человека для фармакологического исследования AOH1160.

Фиг. 9 - фармакокинетическое исследование AOH1160. Фармакокинетическое исследование важно, чтобы определить, сколько лекарственного средства/соединения животные действительно получают. В данном исследовании соединение давали мышам Es1e/SCID перорально в недавно разработанной композиции с концентрацией 20 мг/кг. Образцы плазмы собирали через 6 временных точек после дозирования. Концентрацию в плазме AOH1160 определяли с помощью МС.

Фиг. 10A-10B - ингибирование опухоли роста ксенотрансплантата, полученной из клеточной линии трижды негативного рака молочной железы (MDA-MB-436). Во время исследования мышам, несущим опухоли ксенотрансплантата, давали только несущую среду или 40 мг/кг AOH1160. Изображены объемы опухолей (фиг. 10A) и масса тел мышей (фиг. 10B) в ходе исследования. Мышей Es1e/SCID, используемых в данном исследовании, обрабатывали только несущей средой (алмаз) или 40 мг/кг AOH1160 (квадрат) один раз в день. AOH1160 ингибировало рост опухоли, но не вызывало значительной потери массы.

Фиг. 11 - устойчивость AOH1160 в исследовании микросом печени. Печень является основным органом, ответственным за метаболизм лекарственных средств. Мы тестировали стабильность AOH1160 в исследовании микросом печени. Анализируя метаболиты, мы определили основной путь, ответственный за метаболизм AOH1160. AOH1160 в основном метаболизировался путем моно- и дигидроксилирования в НАДФН-зависимом способе с помощью микросом печени человека.

Фиг. 12 - воздействие AOH1160 на опухоли головного мозга у мышей. Соединение давали мышам, несущим опухоль, один раз в неделю. В клетках рака головного мозга, используемые в данном исследовании, содержится люцифераза. Для измерения роста опухоли люциферин вводили в каждую мышь. Относительный рост опухолей у живых мышей определяли путем измерения люминесцентных сигналов с помощью ПЗС-камеры. Соединение ингибирует рост опухоли головного мозга.

Фиг. 13A-13F - идентификация AOH1996, устойчивого аналога AOH1160. Поскольку было обнаружено, что AOH1160 метаболизируется главным образом посредством гидроксилирования в печени, мы синтезировали несколько аналогов AOH1160, некоторые из которых имитируют гидроксилированный AOH1160 (фиг. 13B и 13C). Другие аналоги имеют соответствующие гидроксилированные сайты, заблокированные о-метилированием (фиг. 13D и 13E). Один о-метилированный аналог, AOH1996, устойчив к НАДФН-зависимому метаболизму в исследовании микросом печени (фиг. 13F).

Фиг. 14A-14B: аналогично AOH1160, AOH1996 выборочно убивает нейробластому (фиг. 14A) и клетки мелкоклеточного рака легкого (фиг. 14B) при концентрациях ниже микромолярных. Данное соединение обладает минимальной токсичностью для доброкачественных клеток, включая стволовые клетки нервного гребня (7SM0032), мелкие эпителиальные клетки дыхательных путей человека (hSAEC) и PBMC.

Фиг. 15A-15C: аналогично AOH1160, AOH1996 обусловливает S/G2 арест клеточного цикла в клетках нейробластомы (SH-SY5Y и SK-N-BE(2)c), но оказывает небольшое влияние на нормальные клетки (7SM0032).

Подробное описание изобретения

Ядерный антиген клеточной пролиферации (PCNA) играет важную роль в регулировании синтеза и репарации ДНК и незаменим для роста и выживаемости раковых клеток. Ранее сообщалось о новом типе рака, ассоциированном с изоформой PCNA (названной caPCNA), которая была повсеместно экспрессирована в широком диапазоне раковых клеток и опухолевых тканей, но не достоверно в доброкачественных клетках. Было обнаружено, что специфичный caPCNA антигенный сайт находится между L126 и Y133 внутри междоменной соединяющей петли PCNA. При компьютерном моделировании и медицинской химии, ориентированном на связывающий карман, частично обозначенный областью L126-Y133 PCNA, Был идентифицирован AOH1160, мощный ингибитор PCNA, который избирательно убивает клетки нейробластомы (НБ) без значимой токсичности для широкого круга доброкачественных клеток. Механически AOH1160 препятствует репликации ДНК, блокирует регенерацию ДНК, опосредованную гомологичной рекомбинацией, и вызывает арест клеточного цикла. Он вызывает апоптоз в НБ-клетках и сенсибилизирует их для лечения цисплатином. AOH1160 перорально доступен для животных и подавляет рост опухоли, не вызывая гибели или значительной потери массы у мышей. Данные результаты иллюстрируют благоприятные фармакологические и терапевтические свойства AOH1160 и демонстрируют его потенциал в качестве нового терапевтического средства для лечения НБ.

PCNA лежит в центре жизненноважных клеточных процессов, включая репликацию ДНК, контроль клеточного цикла и восстановление повреждений ДНК [10], которые являются фундаментальными для пролиферации и выживания раковых клеток.

Ингибирование PCNA рассматривается как эффективный способ подавления роста опухоли, и в последние годы было сделано несколько попыток блокировать различные аспекты функции PCNA [13, 19, 39-42]. Различия в структуре и доступности в области L126-Y133 между nmPCNA и caPCNA [16] и исследования показали, что проникающий в клетку пептид, содержащий октапептид L126-133, может блокировать взаимодействие PCNA с взаимодействующими с ним партнерами и избирательно убивать НБ-клетки, не вызывая значимой токсичности для доброкачественных клеток [18], область L126-Y133 в PCNA является привлекательной мишенью.

В данном документе успешно идентифицированы малые молекулы, которые ингибируют функцию PCNA, включая AOH1160. Соединение является новым в химии в области изыскания новых лекарственных средств. AOH1160 имеет особенно замечательные благоприятные терапевтические свойства. AOH1160 представляет собой малую молекулу ингибитора PCNA, который доступен в пероральной форме и убивает опухоли in vivo, не вызывая значительную токсичность после систематического введения в организм животных. Поэтому успешный перевод этого соединения в клинику может привести к новому классу противоракового препарата и значительно улучшить варианты лечения НБ. В дополнение к потенциалу AOH1160 в качестве эффективного монотерапевтического средства его способность сенсибилизировать НБ-клетки для лечения повреждающими ДНК агентами (например, соединениями, содержащими платину) может значительно повысить эффективность и уменьшить дозозависимые побочные эффекты традиционной химиотерапии в клинике.

А. Определения.

Используемые в данном документе аббревиатуры имеют общепринятое значение в области химии и биологии. Химические структуры и формулы, изложенные в данном документе, построены в соответствии со стандартными правилами химической валентности, известными в области химии.

Если группы заместителей указаны в их обычных химических формулах, написанных слева направо, они в равной степени охватывают химически идентичные заместители, которые могут возникнуть в результате записи структуры справа налево, например, CH_2O представляет собой эквивалент OCH_2.

Термин "алкил" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, прямую (т.е. неразветвленную) или разветвленную нециклическую углеродную цепь (или углерод) или их комбинацию, которая может быть полностью насыщенной, моно- или полиненасыщенной и может включать ди- и многовалентные радикалы, имеющие обозначенное число атомов углерода (т.е. C_1-C_{10} означает от одного до десяти атомов углерода). Примеры насыщенных углеводородных радикалов включают, но не ограничиваются ими, такие группы, как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, (циклогексил)метил, гомологи и изомеры, например н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т.п. Ненасыщенная алкильная группа представляет собой группу, имеющую одну или более двойных связей или тройных связей. Примеры ненасыщенных алкильных групп включают, но не ограничиваются ими, винил, 2-пропенил, кротил, 2-изопентенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), этинил, 1-й 3-пропинил, 3-бутинил и высшие гомологи и изомеры. Алкокси представляет собой алкил, присоединенный к остальной части молекулы через кислородный линкер (O). Алкильная группа может представлять собой алкенильный фрагмент. Алкильная группа может представлять собой алкинильный фрагмент. Алкильный фрагмент может быть полностью насыщенным.

Термин "алкилен" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкила, как проиллюстрировано, но не ограничивается им, $CH_2CH_2CH_2CH_2$. Как правило, алкильная (или алкиленовая) группа будет иметь от 1 до 24 атомов углерода, причем группы, имеющие 10 или менее атомов углерода, являются предпочтительными в данном изобретении. "Низший алкил" или "низший алкилен" представляет собой более короткую алкильную цепь или алкиленовую группу, обычно имеющую восемь или меньше атомов углерода. Термин "алкенилен" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из алкена.

Термин "гетероалкил" сам по себе или в сочетании с другим термином означает, если не указано иное, устойчивую неразветвленную или разветвленную нециклическую цепь или их комбинации, включая по меньшей мере один атом углерода и по меньшей мере один гетероатом (например, O, N, P, Si или S), и причем атомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатом азота необязательно может быть кватернизирован. Гетероатом(ы) (например, O, N, P, S или Si) могут быть помещены в любое внутреннее положение гетероалкильной группы или в положение, при котором алкильная группа присоединена к остальной части молекулы. Примеры включают, но не ограничиваются ими, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2CH_2NHCH_3$, $CH_2CH_2N(CH_3)CH_3$, $CH_2SCH_2CH_3$, CH_2CH_2, $S(O)CH_3$, $CH_2CH_2S(O)_2CH_3$, $CH{=}CHOCH_3$, $Si(CH_3)_3$, $CH_2CH{=}NOCH_3$, $CH{=}CHN(CH_3)CH_3$, OCH_3, OCH_2CH_3 и CN. До двух или трех гетероатомов могут быть последовательными, например, $-CH_2-NH-OCH_3$ и $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$. Гетероалкильный фрагмент может включать гетероатом (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильная группа может включать два необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильная группа может включать три необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильная группа может включать четыре необязательно различных гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильный фрагмент может включать пять необязательно различных гетероатомов (например, O, N, S, Si или P). Гетероалкильная группа может включать до 8 необязательно различных гетероатомов (например, O, N, S, Si или P).

Аналогично, термин "гетероалкилен" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, двухвалентный радикал, полученный из гетероалкила, как проиллюстрировано, но не ограничивается $CH_2CH_2SCH_2CH_2$ и $CH_2SCH_2CH_2NHCH_2$. Для гетероалкиленовых групп гетероатомы могут также занимать либо каждый один или оба конца цепи (например, алкиленокси, алкилендиокси, алкиленамино, алкилендиамино и т.п.). Кроме того, для алкиленовых и гетероалкиленовых связывающих

групп ориентация связывающей группы не подразумевается направлением, в котором записана формула связующей группы. Например, формула $C(O)_2R'$ представляет собой обе $C(O)_2R'$ и $R'C(O)_2$. Как описано выше, гетероалкильные группы в контексте данного документа включают те группы, которые присоединены к остальной части молекулы через гетероатом, такие как C(O)R', C(O)NR', NR'R", OR', SR' и/или SO_2R'. Там, где приводится "гетероалкил", а затем приводятся определенные гетероалкильные группы, такие как NR'R" или т.п., следует понимать, что термины гетероалкил и NR'R" не являются иррелевантными или взаимоисключающими. Скорее конкретные гетероалкильные группы перечислены, чтобы добавить ясность. Таким образом, термин "гетероалкил" не следует истолковывать в данном документе как исключение конкретных гетероалкильных групп, таких как NR'R" или т.п.

Термины "циклоалкил" и "гетероциклоалкил" сами по себе или в сочетании с другими терминами означают, если не указано иное, неароматические циклические версии "алкила" и "гетероалкила" соответственно, где атомы углерода, образующие кольцо или кольца, не обязательно должны быть связаны с водородом благодаря всем углеродным валентностям, участвующим в связях с неводородными атомами. Кроме того, для гетероциклоалкила гетероатом может занимать положение, при котором гетероцикл присоединен к остальной части молекулы. Примеры циклоалкила включают, но не ограничиваются ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, 1-циклогексил, 3-циклогексенил, циклогептил, 3-гидроксициклобут-3-енил-1,2-дион, 1H-1,2,4-триазолил-5(4H)-он, 4H-1,2,4-триазолил и т.п. Примеры гетероциклоалкила включают, но не ограничиваются ими, 1-(1,2,5,6-тетрагидропиридил), 1-пиперидинил, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-морфолинил, 3-морфолинил, тетрагидрофуран-2-ил, тетрагидрофуран-3-ил, тетрагидротиен-2-ил, тетрагидротиен-3-ил, 1-пиперазинил, 2-пиперазинил и т.п. "Циклоалкилен" и "гетероциклоалкилен", один или как часть другого заместителя, означает двухвалентный радикал, полученный из циклоалкила и гетероциклоалкила соответственно. Гетероциклоалкил может включать один кольцевой гетероатом (например, O, N, S, Si или P). Гетероциклоалкильный фрагмент может включать два необязательно различных кольцевых гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероциклоалкил может включать три необязательно различных кольцевых гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероциклоалкильный фрагмент может включать четыре необязательно различных кольцевых гетероатома (например, O, N, S, Si или P). Гетероциклоалкильный фрагмент может включать в себя пять необязательно различных кольцевых гетероатомов (например, O, N, S, Si или P). Гетероциклоалкильный фрагмент может включать до 8 необязательно различных кольцевых гетероатомов (например, O, N, S, Si или P).

Термин "галоген" сам по себе или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или иода. Кроме того, термины, такие как "галогеналкил", должны включать моногалогеналкил и полигалогеналкил. Например, термин "галоген(C_1-C_4)алкил" включает в себя, но не ограничиваясь ими, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2,2,2-трифторэтил, 4-хлорбутил, 3-бромпропил и т.п.

Термин "ацил" означает, если не указано иное, C(O)R, где R представляет собой замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

Термин "арил" означает, если не указано иное, полиненасыщенный, ароматический углеводородный заместитель, который может представлять собой одно кольцо или несколько колец (предпочтительно от 1 до 3 колец), которые конденсированы вместе (т.е. конденсированное кольцо арила) или ковалентно связанны. Конденсированное кольцо арила относится к нескольким кольцам, конденсированным вместе, причем по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой арильное кольцо. Термин "гетероарил" относится к арильным группам (или кольцам), которые содержат по меньшей мере один гетероатом, такой как N, O или S, причем атомы азота и серы необязательно окислены, а атом(ы) азота необязательно кватернизированы. Таким образом, термин "гетероарил" включает конденсированные кольцевые гетероарильные группы (т.е. множество колец, конденсированных вместе, в которых по меньшей мере одно из конденсированных колец представляет собой гетероароматическое кольцо). 5,6-конденсированный кольцевой гетероарилен относится к двум кольцам, конденсированным вместе, причем одно кольцо имеет 5 членов, а другое кольцо имеет 6 членов, и в котором по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Аналогично, 6,6-конденсированное кольцо гетероарилена относится к двум кольцам, конденсированным вместе, причем одно кольцо имеет 6 членов, а другое кольцо имеет 6 членов, и в котором по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. И 6,5-конденсированное кольцо гетероарилена относится к двум кольцам, конденсированным вместе, причем одно кольцо имеет 6 членов, а другое кольцо имеет 5 членов, и в котором по меньшей мере одно кольцо представляет собой гетероарильное кольцо. Гетероарильную группу можно присоединить к остальной части молекулы через углерод или гетероатом. Неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают фенил, 1 нафтил, 2-нафтил, 4-бифенил, 1-пирролил, 2-пирролил, 3-пирролил, 3-пиразолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил, пиразинил, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 2-фенил-4-оксазолил, 5-оксазолил, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил, 2-фурил, 3-фурил, 2-тиенил, 3 тиенил, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 2-пиримидинил, 4-

пиримидинил, 5-бензотиазолил, пуринил, 2 бензимидазолил, 5-индолил, 1-изохинолил, 5-изохинолил, 2-хиноксалинил, 5-хиноксалинил, 3 хинолилин и 6-хинолилин. Заместители для каждой из вышеуказанных арильных и гетероарильных кольцевых систем выбирают из группы приемлемых заместителей, описанных ниже. "Арилен" и "гетероарилен", отдельно или как часть другого заместителя, означают двухвалентный радикал, полученный из арила и гетероарила соответственно. Неограничивающие примеры арильных и гетероарильных групп включают пиридинил, пиримидинил, тиофенил, тиенил, фуранил, индолил, бензоксадиазолил, бензодиоксолил, бензодиоксанил, тианафтилинил, пирролопиридинил, индазолил, хинолинил, хиноксалинил, пиридопиразинил, хиназолинонил, бензоизоксазолил, имидазопиридинил, бензофуранил, бензотиенил, бензотиофенил, фенил, нафтил, бифенил, пирролил, пиразолил, имидазолил, пиразинил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, фурилтиенил, пиридил, пиримидинил, бензотиазолил, пуринил, бензимидазолил, изохинолил, тиадиазолил, оксадиазолил, пирролил, диазолил, триазолил, тетразолил, бензотиадиазолили, изотиазолил, пиразолопиримидинил, пирролопиримидинил, бензотриазолил, бензоксазолил или хинолилин. Приведенные выше примеры могут представлять собой замещенные или незамещенные и двухвалентные радикалы каждого гетероарилового примера выше, являются неограничивающими примерами гетероарилена. Гетероарил может включать один кольцевой гетероатом (например, O, N или S). Гетероарильный фрагмент может включать два необязательно различных кольцевых гетероатома (например, O, N или S). Гетероарильный остаток может включать три необязательно различных гетероатома кольца (например, O, N или S). Гетероарильный остаток может включать четыре необязательно различных кольцевых гетероатома (например, O, N или S). Гетероарил может включать пять необязательно различных кольцевых гетероатомов (например, O, N или S). Арильный фрагмент может иметь одно кольцо. Арильный фрагмент может иметь два необязательно различных кольца. Арильный фрагмент может иметь три необязательно различных кольца. Арильный фрагмент может иметь четыре необязательно разных кольца. Гетероарильный фрагмент может иметь одно кольцо. Гетероарильный фрагмент может иметь два необязательно различных кольца. Гетероарильный фрагмент может иметь три необязательно различных кольца. Гетероарильный фрагмент может иметь четыре необязательно различных кольца. Гетероарильный остаток может иметь пять необязательно различных колец.

Конденсированное гетероциклоалкил-арильное кольцо представляет собой арил, конденсированный с гетероциклоалкилом. Конденсированное гетероциклоалкил-гетероарильное кольцо представляет собой гетероарил, конденсированный с гетероциклоалкилом. Конденсированное гетероциклоалкил-циклоалкильное кольцо представляет собой гетероциклоалкил, конденсированный с циклоалкилом. Конденсированное гетероциклоалкил-гетероциклоалкильное кольцо представляет собой гетероциклоалкил, конденсированный с другим гетероциклоалкилом. Конденсированное гетероциклоалкил-арильное кольцо, конденсированное гетероциклоалкил-гетероарильное кольцо, конденсированное гетероциклоалкил-циклоалкильное кольцо или конденсированное гетероциклоалкил-гетероциклоалкильное кольцо, каждое независимо, может быть заменено или замещено одним или большим количеством заместителей, описанных в данном документе.

Термин "оксо" в контексте данного документа, означает кислород, который связан двойной связью с атомом углерода.

Термин "алкилсульфонил" в контексте данного документа означает фрагмент, имеющий формулу $S(O_2)R'$, где R' представляет собой замещенную или незамещенную алкильную группу, как описано выше. R' может иметь определенное количество атомов углерода (например, "C_1-C_4-алкилсульфонил").

Каждый из приведенных выше терминов (например, "алкил", "гетероалкил", "циклоалкил", "гетероциклоалкил", "арил" и "гетероарил") включает как замещенные, так и незамещенные формы указанного радикала. Предпочтительные заместители для каждого типа радикала приведены ниже.

Заместители для алкильных и гетероалкильных радикалов (включая те группы, которые часто называются алкиленом, алкенилом, гетероалкиленом, гетероалкенилом, алкинилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, циклоалкенилом и гетероциклоалкенилом) могут представлять собой один или большее количество из разнообразия групп, выбранных из, но не ограниченных ими, OR', =O, =NR', =NOR', NR'R", SR', галогена, SiR'R"R'", OC(O)R', C(O)R', CO_2R', CONR'R", OC(O)NR'R", NR"C(O)R', NR'C(O)NR"R'", NR"$C(O)_2$R', NRC(NR'R"R'")=NR"", NRC(NR'R")=NR'", S(O)R', $S(O)_2$R', $S(O)_2$NR'R", $NRSO_2$R', -NR'NR"R'", -ONR'R", -NR'C=(O)NR"NR'"R"", CN, NO_2, в количестве от нуля до (2m'+1), где m' равно общему числу атомов углерода в таком радикале. R, R', R", R'" и R"", каждый предпочтительно независимо, относится к водороду, замещенному или незамещенному гетероалкилу, замещенному или незамещенному циклоалкилу, замещенному или незамещенному гетероциклоалкилу, замещенному или незамещенному арилу (например, арилу, замещенному 1-3 атомами галогенов), замещенному или незамещенному гетероарилу, замещенному или незамещенному алкилу, алкокси или тиоалкоксигруппам или арилалкильным группам. Когда соединение по данному изобретению содержит более одной группы R, например, каждую из групп R независимо выбирают как каждую, представляющую собой группу R', R", R'" и R"", когда присутствует более одной из указанных групп. Когда R' и R" присоединены к одному и тому же атому азота, они могут быть объединены с атомом азота с образованием 4-, 5-, 6- или 7-членного кольца. Например, NR'R" включает, но не ограничивается ими, 1-пирролидинил и 4-морфолинил. Из приведенного выше обсуждения заместителей специалист в данной области техники поймет, что термин

"алкил" означает группы, включающие атомы углерода, связанные с группами, отличными от водород-содержащих групп, такие как галогеналкил (например, CF_3 и CH_2CF_3) и ацил (например, $C(O)CH_3$, $C(O)CF_3$, $C(O)CH_2OCH_3$ и т.п.).

Подобно заместителям, описанным для алкильного радикала, заместители для арильных и гетероарильных групп варьируются и выбираются из, например, OR', NR'R", SR', галогена, SiR'R"R"', OC(O)R', C(O)R', CO_2R', CONR'R", OC(O)NR'R", NR"C(O)R', NR'C(O)NR"R"', $NR"C(O)_2R'$, NRC(NR'R"R"')=NR"", NRC(NR'R")=NR"', S(O)R', $S(O)_2R'$, $S(O)_2NR'R"$, $-NRSO_2R'$, -NR'NR"R"', -ONR'R", -NR'C=(O)NR"NR"'R"", CN, NO_2, R', N_3, $CH(Ph)_2$, фтор(C_1-C_4)алкокси и фтор(C_1-C_4)алкила, в количестве от нуля до общего количества открытых валентностей в ароматической кольцевой системе; и где R', R", R"' и R"" предпочтительно независимо выбирают из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила. Когда соединение по данному изобретению включает, например, более одной группы R, каждую из групп R независимо выбирают как каждую, представляющую группы R', R", R"' и R"", когда присутствует более одной из данных групп.

Два или более заместителя могут быть необязательно соединены с образованием арильной, гетероарильной, циклоалкильной или гетероциклоалкильной групп. Такие так называемые образующие кольцо заместители обычно, хотя и не обязательно, обнаруживаются прикрепленными к основной циклической структуре. В одном варианте реализации изобретения образующие кольцо заместители присоединены к соседним элементам основной структуры. Например, два образующих кольцо заместителя, прикрепленных к соседним элементам циклической основной структуры, создают конденсированную кольцевую структуру. В другом варианте реализации изобретения образующие кольцо заместители присоединены к одному элементу базовой структуры. Например, два образующих кольцо заместителя, прикрепленных к одному члену циклической основной структуры, создают спироциклическую структуру. В еще одном варианте реализации изобретения образующие кольцо заместители присоединены к несмежным членам основной структуры.

Два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца может необязательно образовывать кольцо формулы TC(O)(CRR')qU, где T и U независимо представляют собой NR, O, CRR', или одинарную связь и q равно целому числу от 0 до 3. Альтернативно, два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно заменены заместителем формулы $A(CH_2)_rB$, где A и B независимо представляют собой CRR', O, NR, S, S(O), $S(O)_2$, $S(O)_2NR'$ или одинарную связь, и r равно целому числу от 1 до 4. Одна из одинарных связей образованного таким образом нового кольца может быть необязательно заменена двойной связью. Альтернативно, два заместителя на смежных атомах арильного или гетероарильного кольца могут быть необязательно замещены заместителем формулы $(CRR')_sX'(C"R"R"')_d$, где s и d независимо представляют собой целые числа от 0 до 3 и X' представляет собой O, NR', S, S(O), $S(O)_2$ или $S(O)_2NR'$. Заместители R, R', R" и R"' предпочтительно независимо выбирают из водорода, замещенного или незамещенного алкила, замещенного или незамещенного гетероалкила, замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила и замещенного или незамещенного гетероарила.

В контексте данного документа термины "гетероатом" или "кольцевой гетероатом" включают кислород (O), азот (N), серу (S), фосфор (P) и кремний (Si).

"Группа заместителя" в контексте данного документа означает группу, выбранную из следующих фрагментов:

(A) оксо, галоген, CF_3, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)NHNH$_2$, -NHC=(O)NH$_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCF_3, $OCHF_2$, незамещенный алкил, незамещенный гетероалкил, незамещенный циклоалкил, незамещенный гетероциклоалкил, незамещенный арил, незамещенный гетероарил, и

(B) алкил, гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, выбранным из

(i) оксо, галогена, CF_3, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)NHNH$_2$, -NHC=(O)NH$_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCF_3, $OCHF_2$, незамещенного алкила, незамещенного гетероалкила, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила и

(ii) алкила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из

(a) оксо, галогена, CF_3, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)NHNH$_2$, -NHC=(O)NH$_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCF_3, $OCHF_2$, незамещенного алкила, незамещенного гетероалкила, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила и

(b) алкила, гетероалкила, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, замещенного по меньшей мере одним заместителем, выбранным из оксо, галогена, CF_3, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$,

NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCF_3, $OCHF_2$, незамещенного алкила, незамещенного гетероалкила, незамещенного циклоалкила, незамещенного гетероциклоалкила, незамещенного арила, незамещенного гетероарила.

"Заместитель с ограниченным размером" или "группа ограниченных по размеру заместителей" в данном документе означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для "группы заместителя", причем каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_{20}-алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-20 членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил, и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

"Низший заместитель" или "низшая группа заместителя" в данном документе означает группу, выбранную из всех заместителей, описанных выше для "группы заместителя", причем каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_7-циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил, и каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-9-членный гетероарил.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждая замещенная группа, описанная в приведенных в данном документе соединениях, замещена по меньшей мере одной группой заместителя. Более конкретно, в некоторых вариантах реализации изобретения каждый замещенный алкил, замещенный гетероалкил, замещенный циклоалкил, замещенный гетероциклоалкил, замещенный арил, замещенный гетероарил, замещенный алкилен, замещенный гетероалкилен, замещенный циклоалкилен, замещенный гетероциклоалкилен, замещенный арилен и/или замещенный гетероарилен, описанные в приведенных в данном документе соединениях, замещены по меньшей мере одной группой заместителя. В других вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна или все из указанных групп замещены по меньшей мере одной ограниченной по размеру группой заместителя. В других вариантах реализации изобретения по меньшей мере одна или все из указанных групп замещены по меньшей мере одной низшей группой заместителя.

В других вариантах реализации изобретения соединений в данном документе каждый замещенный или незамещенный алкил может представлять собой замещенный или незамещенный C_1-C_{20} алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации изобретения соединений в данном документе каждый замещенный или незамещенный алкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_{20}-алкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 2-20-членный гетероалкилен, каждый замещенный или незамещенный циклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный арилен представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арилен и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарилен представляет собой замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарилен.

В некоторых вариантах реализации изобретения каждый замещенный или незамещенный алкил представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, каждый замещенный или незамещенный гетероалкил представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, каждый замещенный или незамещенный циклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_7-циклоалкил, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкил представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкил, каждый замещенный или незамещенный арил представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил, и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарил представляет собой замещенный или незамещенный 5-9-членный гетероарил. В некоторых вариантах реализации изобретения каждый замещенный или незамещенный алкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероал-

килен представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкилен, каждый замещенный или незамещенный циклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_7-циклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный гетероциклоалкилен представляет собой замещенный или незамещенный 3-7-членный гетероциклоалкилен, каждый замещенный или незамещенный арилен представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арилен, и/или каждый замещенный или незамещенный гетероарилен представляет собой замещенный или незамещенный 5-9-членный гетероарилен. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой химические молекулы, указанные в разделе "Примеры", на фигурах или в таблицах ниже.

Под термином "фармацевтически приемлемые соли" подразумевают соли активных соединений, которые получают с относительно нетоксичными кислотами или основаниями, в зависимости от конкретных заместителей, найденных в соединениях, описанных в данном документе. Когда соединения по данному изобретению содержат относительно кислотные функциональные группы, соли присоединения оснований могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемого основания как в чистом виде, так и в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых солей присоединения оснований включают натриевую, калиевую, кальциевую, аммониевую соль, соль по органической аминогруппе или магниевую соль или аналогичную соль. Когда соединения по данному изобретению содержат относительно основные функциональные группы, кислотно-аддитивные соли могут быть получены путем приведения в контакт нейтральной формы таких соединений с достаточным количеством желаемой кислоты как в чистом виде, так и в подходящем инертном растворителе. Примеры фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей включают соли, полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, угольная, гидрокарбонаты, фосфорная, моногидрогенфосфорная, дигидрофосфорная, серная, гидросульфаты, иодистоводородная или фосфористая кислоты и т.п., а также соли, полученные из относительно нетоксичных органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, изомасляная, малеиновая, малоновая, бензойная, янтарная, суберионовая, фумаровая, молочная, миндальная, фталевая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, лимонная, винная, метансульфоновая и т.п. Также включены соли аминокислот, такие как аргинат и т.п., и соли органических кислот, таких как глюкуроновая или галактунорная кислоты и т.п. (см., например, Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19 (1977)). Некоторые конкретные соединения по данному изобретению содержат как основные, так и кислотные функциональные группы, которые позволяют превращать соединения в соли основания или кислоты. Другие фармацевтически приемлемые носители, известные специалистам в данной области техники, пригодны для данного изобретения. Соли, как правило, более растворимы в водных или других протонных растворителях, чем соответствующие формы свободного основания. В других случаях препарат может быть лиофилизированным порошком в 1-50 мМ гистидине, 0,1-2% сахарозе, 2-7% манните в диапазоне pH от 4,5 до 5,5, который объединен с буфером перед применением.

Таким образом, соединения по данному изобретению могут существовать в виде солей, таких как соли фармацевтически приемлемых кислот. Данное изобретение включает такие соли. Примеры таких солей включают гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, метансульфонаты, нитраты, малеаты, ацетаты, цитраты, фумараты, тартраты (например, (+)-тартраты, (-)-тартраты или их смеси, включая рацемические смеси), сукцинаты, бензоаты и соли с аминокислотами, такими как глутаминовая кислота. Данные соли могут быть получены способами, известными специалистам в данной области техники.

Соединения нейтральных форм предпочтительно регенерируют путем приведения соли в контакт с основанием или кислотой и выделения исходного соединения принятым способом. Соотношения исходной формы отличаются от различных солевых форм по определенным физическим свойствам, таким как растворимость в полярных растворителях.

В данном документе представлены агенты (например, соединения, лекарственные средства, терапевтические агенты), которые могут находиться в форме пролекарства. Пролекарства соединений, описанных в данном документе, представляют собой такие соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в выбранных физиологических условиях для получения конечных агентов (например, соединений, лекарственных средств, терапевтических агентов). Кроме того, пролекарства могут быть превращены в агенты (например, соединения, лекарственные средства, терапевтические агенты) химическими или биохимическими методами в среде ex vivo. Пролекарства, описанные в данном документе, включают соединения, которые легко подвергаются химическим изменениям в определенных физиологических условиях для обеспечения агентов (например, соединений, лекарственных средств, терапевтических агентов) в биологической системе (например, у субъекта, в раковой клетке, во внеклеточном пространстве около клетки рака).

Некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в несольватированных формах, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы. В общем, сольватированные формы эквивалентны несольватированным формам и охватываются объемом данного изобретения. Некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в нескольких кристаллических или аморфных формах. В общем, все физические формы эквивалентны для применения, предусмотренного данным изобретением, и предназначены для того, чтобы охватываться данным изобретением.

В контексте данного документа, термин "соль" относится к соединениям кислот или оснований, используемых в способах по данному изобретению. Примерами приемлемых солей являются соли минеральных кислот (соляная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота и т.п.), соли органических кислот (уксусная кислота, пропионовая кислота, глутаминовая кислота, лимонная кислота и т.п.), четвертичные аммониевые соли (метилиодид, этилиодид и т.п.).

Некоторые соединения по данному изобретению обладают асимметричными атомами углерода (оптические или хиральные центры) или двойными связями; энантиомеры, рацематы, диастереомеры, таутомеры, геометрические изомеры, стереоизометрические формы, которые могут быть определены в терминах абсолютной стереохимии как (R)- или (S)-, так и (D)- или (L)- для аминокислот и индивидуальные изомеры включены в объем данного изобретения. Соединения по данному изобретению не включают соединения, которые, как известно из уровня техники, являются слишком нестабильными для синтеза и/или выделения. Данное изобретение относится к соединениям в рацемических и оптически чистых формах. Оптически активные (R)- и (S)- или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделены с использованием принятых методов. Когда соединения, описанные в данном документе содержат олефиновые связи или другие центры геометрической асимметрии и, если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры.

В контексте данного документа термин "изомеры" относится к соединениям с одинаковым числом и видом атомов и, следовательно, с одной и той же молекулярной массой, но различным структурным расположением или конфигурацией атомов.

Термин "таутомер" в контексте данного документа относится к одному из двух или большему количеству структурных изомеров, которые существуют в равновесии и которые легко превращаются из одной изомерной формы в другую.

Специалисту в данной области техники будет очевидно, что некоторые соединения по данному изобретению могут существовать в таутомерных формах, причем все такие таутомерные формы соединений находятся в пределах объема данного изобретения.

Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также должны включать все стереохимические формы структуры; т.е. конфигурации R и S для каждого асимметричного центра. Поэтому одиночные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси данных соединений находятся в пределах объема данного изобретения.

Если не указано иное, структуры, изображенные в данном документе, также должны включать соединения, которые отличаются только наличием одного или большего количества изотопически обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие данные структуры, за исключением замещения водорода дейтерием или тритием или замещение углерода ^{13}C- или ^{14}C-обогащенным углеродом входят в объем данного изобретения.

Соединения по данному изобретению могут также содержать не встречающиеся в природе пропорции атомных изотопов при одном или большем количестве атомов, которые составляют такие соединения. Например, соединения могут быть радиоактивно помечены радиоактивными изотопами, такими как, например, тритий (^{3}H), иод-125 (^{125}I) или углерод-14 (^{14}C). Все изотопные вариации соединений по данному изобретению независимо от того, являются они радиоактивными или нет, включены в объем данного изобретения.

Символ "〰" обозначает точку присоединения химического остатка к остальной части молекулы или химическую формулу.

Термины, использованные в контекте данного документа в единственном числе, означают один или большее количество. Кроме того, фраза "замещенный одним" в данном документе означает, что указанная группа может быть замещена одним или большим количеством любого или всех названных заместителей. Например, где группа, такая как алкильная или гетероарильная группа, представляет собой "замещенный незамещенный C_1-C_{20}-алкил или незамещенный 2-20-членный гетероалкил" группа может содержать один или большее количество незамещенных C_1-C_{20}-алкилов и/или один или большее количество незамещенных 2-20-членных гетероалкилов. Кроме того, если фрагмент представляет собой замещенный заместителем R, группу можно назвать "R-замещенной". Если фрагмент является R-замещенным, то фрагмент представляет собой замещенный по меньшей мере одним заместителем R, и каждый заместитель R представляет собой необязательно разный.

Описания соединений по данному изобретению ограничены принципами образования химической связи, известных специалистам в данной области техники. Соответственно, если группа может быть замещена одним или большим количеством заместителей, такие замещения выбирают так, чтобы они соответствовали принципам образования химических связей и для получения соединений, которые по своей природе не нестабильны и/или были бы известны среднему специалисту в данной области техники, как обычно нестабильные в условиях окружающей среды, таких как водные, нейтральные, и большее количество известных физиологических условий. Например, гетероциклоалкил или гетероарил присоединен к остальной части молекулы через кольцевой гетероатом в соответствии с принципами образования химических связей, известными специалистам в данной области техники, тем самым избегая образования, по

существу, нестабильных соединений.

Термины "лечащий" или "лечение" относятся к любым признакам успеха в лечении или улучшению состояния при травме, заболевании, патологии или патологическом состоянии, включая любые объективные или субъективные параметры, такие как уменьшение; ремиссия; уменьшения симптомов или получения состояния при травме, патологии или патологическом состоянии, более легко переносимого пациентом; замедление скорости дегенерации или ее снижение; что делает конечную точку дегенерации менее изнурительной; улучшение физического или психического самочувствия пациента. Лечение или облегчение симптомов могут быть основаны на объективных или субъективных параметрах; в том числе на результатах физического обследования, нейропсихиатрических исследованиях и/или психиатрической оценке. Например, некоторые способы по данному документу относятся к заболеваниям, связанным с активностью PCNA. Определенные способы, описанные в данном документе, могут лечить заболевания, связанные с активностью PCNA (например, рак или нейробластому), ингибируя активность PCNA. Например, некоторые способы лечения рака. Например, некоторые способы лечения рака, уменьшающие симптом рака. Симптомы рака будут известны или могут быть определены специалистом в данной области техники. Термин "лечение" и его конъюгации включает профилактику травмы, патологии, патологического состояния или заболевания.

"Эффективное количество" представляет собой количество, достаточное для достижения заявленной цели (например, достижения эффекта, для которого его вводят, лечения заболевания, снижения активности фермента, увеличения активности фермента, снижения функции белка, снижения одного или большего количества симптомов заболевания или патологического состояния).

Примером "эффективного количества" является количество, достаточное для содействия лечению, профилактике или уменьшению симптома или симптомов заболевания, которое также можно назвать "терапевтически эффективным количеством". "Уменьшение" симптома или симптомов (и грамматические эквиваленты данной фразы) означает снижение тяжести или частоты симптома(ов) или устранение симптома(ов). "Профилактически эффективное количество" лекарственного средства или пролекарства представляет собой количество лекарственного средства или пролекарства, которое при введении субъекту будет иметь предполагаемый профилактический эффект, например предотвращение или задержку начала (или повторения) травмы, заболевания, патологии или патологического состояния, или снижения вероятности возникновения (или повторения) травмы, заболевания, патологии или патологического состояния или их симптомов. Полный профилактический эффект не обязательно возникает при введении одной дозы и может произойти только после введения серии доз. Таким образом, профилактически эффективное количество можно вводить в одном или большем количестве введений. Точные количества будут зависеть от цели лечения и будут определены специалистом в данной области с применением известных методов (см., например, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science и Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); и Remington: The Science и Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

Термин "ассоциированный" или "связанный с" в контексте активности вещества или вещества или функции, связанной с заболеванием (например, раком), означает, что заболевание вызвано (полностью или частично) или симптом заболевания вызван (полностью или частично) веществом или активностью вещества или функцией. В контексте данного документа то, что описано, как связанное с заболеванием, являясь возбудителем, может быть мишенью лечения данного заболевания. Например, заболевание, связанное с активностью PCNA, можно лечить агентом (например, соединением, описанным в данном документе), эффективным для снижения уровня активности PCNA.

"Контроль" или "контрольный эксперимент" или "стандартный контроль" используется в соответствии с его простым обычным значением и относится к эксперименту, в котором испытуемые или реагенты эксперимента рассматриваются как в параллельном эксперименте, за исключением отсутствия процедуры, реагента или переменной эксперимента. В некоторых случаях контроль используется в качестве стандарта сравнения при оценке экспериментальных эффектов. В вариантах реализации изобретения контроль представляет собой один и тот же эксперимент или способ лечения в отсутствие соединения (например, описанного в данном документе), используемого в эксперименте без контроля, или способе лечения, сравниваемого с контролем.

"Приведение в контакт" используется в соответствии с его простым обычным значением и относится к процессу, позволяющему по меньшей мере двум отдельным частицам (например, химическим соединениям, включая биомолекулы или клетки) становиться достаточно проксимальными для вступления в реакцию, взаимодействия или физического контакта. Следует, однако, понимать, что полученный продукт реакции может быть получен непосредственно по реакции между добавленными реагентами или из промежуточного из одного или большего количества добавленных реагентов, которые могут быть получены в реакционной смеси. Термин "приведение в контакт" может включать обеспечение ситуации, когда двум частицам позволяют вступать в реакцию, взаимодействовать или физически контактировать, при этом две частицы могут представлять собой соединение, описанное в данном документе, и белок или фермент. В некоторых вариантах реализации изобретения приведение в контакт включает в себя обеспечение взаимодействия описанного в данном документе соединения с белком (например, PCNA) или фер-

ментом. В вариантах реализации изобретения приведение в контакт включает в себя обеспечение взаимодействия описанного в данном документе соединения с SEQ ID NO: 2. В вариантах реализации изобретения приведение в контакт включает в себя обеспечение взаимодействия описанного в данном документе соединения с с SEQ ID NO: 3. В вариантах реализации изобретения включает в себя обеспечение взаимодействия описанного в данном документе соединения с SEQ ID NO: 4.

Как определено в данном документе, термин "ингибирование", "ингибировать", "ингибирующий" и т.п. применительно к взаимодействию с белком-ингибитором (например, антагонистом) означает отрицательное воздействие (например, снижение) уровня активности или функции белка относительно уровня активности или функции белка в отсутствие ингибитора. В некоторых вариантах реализации изобретения ингибирование относится к облегчению заболевания или уменьшению симптомов заболевания. Таким образом, ингибирование может включать, по меньшей мере отчасти, частично или полностью блокирующую стимуляцию, снижение, предотвращение или задержку активации, или инактивирующую, десенсибилизирующую или понижающую регуляцию передачу сигнала или ферментативной активности, или количества белка.

В соответствии с определением в данном документе термин "активация", "активировать", "активирующий" и т.п. применительно к взаимодействию с белком-активатором (например, агонистом) означает позитивное воздействие (например, увеличение) активности или функции белка относительно активности или функции белка в отсутствие активатора (например, соединения, описанного в данном документе). Таким образом, активация может включать, по меньшей мере отчасти, частично или полностью усиливающуюся стимуляцию, увеличивая или позволяя активировать, активировать, сенсибилизировать или повышать регуляторную передачу сигнала или ферментативную активность или количество белка, уменьшенного при заболевании. Активация может включать, по меньшей мере частично, частично или полностью усиливающуюся стимуляцию, увеличивая или позволяя активировать или активировать, сенсибилизировать или повышать регуляцию передачи сигнала или ферментативную активность или количество белка.

Термин "модулятор" относится к композиции, которая увеличивает или уменьшает уровень молекулы-мишени или функцию молекулы-мишени. В вариантах реализации изобретения модулятор представляет собой противораковое средство. В вариантах реализации изобретения модулятор представляет собой антагонист PCNA. В вариантах реализации изобретения модулятор представляет собой ингибитор PCNA.

"Противораковый агент" или "противораковый препарат" используется в соответствии с его простым обычным значением и относится к композиции (например, соединению, лекарственному средству, антагонисту, ингибитору, модулятору), обладающей противоопухолевыми свойствами или способностью ингибировать рост или пролиферацию клеток. В некоторых вариантах реализации изобретения противораковое средство является химиотерапевтическим. В некоторых вариантах реализации изобретения противораковое средство является агентом, одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) или аналогичным регулирующим агентством другой страны, кроме США, для лечения рака. Примеры противораковых средств включают, но не ограничиваются ими, антиандрогены (например, Касодекс, Флутамид, MDV3100 или ARN-509), MEK (например, MEK1, MEK2 или MEK1 и MEK2) ингибиторы (например, XL518, CI-1040, PD035901, селуметиниб/AZD6244, GSK1120212/траметиниб, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), алкилирующие агенты (например, циклофосфамид, ифосфамид, хлорамбуцил, бусульфан, мелфалан, мехлорэтамин, урамустин, тиотепа, нитрозомочевины, азотистые иприты (например, мехлорэтамин, циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан), этиленимин и метилмеламины (например, гексаметилмеламин, тиотепа), алкилсульфонаты (например, бусульфан), нитрозомочевины (например, кармустин, ломустин, семустин, стрептозоцин), триазены (декарбазин)), антиметаболиты (например, 5-азатиоприн, лейковорин, капецитабин, флударабин, гемцитабин, пеметрексед, ралтитрексед, аналог фолиевой кислоты (например, метотрексат), пиримидиновые аналоги (например, фторурацил, флоксуридин, цитарабин), пуриновые аналоги (например, меркаптопурин, тиогуанин, пентостатин) и т.д.), алкалоиды растений (например, винкристин, винбластин, винорелбин, виндезин, подофиллотоксин, паклитаксел, доцетаксел и т.д.), ингибиторы топоизомеразы (например, иринотекан, топотекан, амсакрин, этопозид (VP16), этопозид фосфат, тенипозид и т.д.), противоопухолевые антибиотики (например, доксорубицин, адриамицин, даунорубицин, эпирубицин, актиномицин, блеомицин, митомицин, митоксантрон, пликамицин и др.), соединения на основе платины (например, цисплатин, оксалиплатин, карбоплатин), антрацендион (например, митоксантрон), замещенная мочевина (например, гидроксимочевина), производное метилгидразина (например, прокарбазин), адренокортикальное супрессивное средство (например, митотан, аминоглютетимид), эпиподофиллотоксины (например, этопозид), антибиотики (например, даунорубицин, доксорубицин, блеомицин), ферменты (например, L-аспарагиназа), ингибиторы сигнальной митоген-активируемой протеинкиназы (например, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, вортманнин или LY294002), mTOR-ингибиторы, антитела (например, ритуксан), 5-аза-2'-деоксицитидин, доксорубицин, винкристин, этопозид, гемцитабин, иматиниб (Gleevec.RTM), гелданамицин, 17-N-аллиламино-17-деметоксигелданамицин

(17-AAG), бортезомиб, трастузумаб, анастрозол; ингибиторы ангиогенеза; антиандроген, антиэстроген; антисмысловые олигонуклеотиды; модуляторы гена апоптоза; регуляторы апоптоза; аргининдезаминаза; BCR/ABL антагонисты; производные β-лактама; bFGF ингибитор; бикалутамид; производные камптотецина; ингибиторы казеинкиназы (ICOS); аналоги кломифена; цитарабин даклизумаб; дексаметазон; агонисты эстрогена; антагонисты эстрогенов; этанидазол; этопозид фосфат; экземестан; фадрозол; финастерид; флюдарабин; фтородаунорубицин гидрохлорид; гадолиний-текафирин; нитрат галлия; ингибиторы желатиназы; гемцитабин; ингибиторы глутатиона; гепсульфам; иммуностимулирующие пептиды; ингибитор инсулиноподобного фактора роста-1; агонисты интерферона; интерфероны; интерлейкины; летрозол; ингибирующий лейкоз фактор; α-интерферон лейкоцитов; лейпролид+эстроген+прогестерон; лейпрорелин; ингибиторы матрилизина; матричные ингибиторы металлопротеиназы; ингибитор MIF; мифепристон; несогласованно спаренную двухцепочечную РНК; моноклональное антитело; экстракт микобактериальной клеточной стенки; модуляторы оксида азота; оксалиплатин; паномифен; пентрозол; ингибиторы фосфатазы; ингибитор активатора плазминогена; платиновый комплекс; соединения платины; преднизолон; ингибиторы протеасомы; иммунный модулятор на основе белка А; ингибитор протеинкиназы С; ингибиторы протеинтирозинфосфатазы; ингибиторы пурин-нуклеозид фосфорилазы; ингибитор ras фарнезил-протеинтрансферазы; ингибиторы ras; ингибитор ras-GAP; рибозимы; ингибитор сигнальной трансдукции; модуляторы сигнальной трансдукции; одноцепочечный антиген-связывающий белок; ингибитор стволовых клеток; ингибиторы деления стволовых клеток; ингибиторы стромелизина; синтетические гликозаминогликаны; тамоксифен-метиодид; ингибиторы теломеразы; тиреотропный гормон; ингибиторы трансляции; ингибиторы тирозинкиназы; антагонисты рецепторов урокиназы; стероиды (например, дексаметазон), финастерид, ингибиторы ароматазы, агонисты гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), такие как гозерелин или лейпролид, адренокортикостероиды (например, преднизон), прогестины (например, гидроксипрогестерона капроат, мегестрола ацетат, медроксипрогестерона ацетат), эстрогены (например, диэтилстилбестрол, этинилэстрадиол), антиэстроген (например, тамоксифен), андрогены (например, пропионат тестостерона, флуоксиэстерон), антиандроген (например, флутамид), иммуностимуляторы (например, Bacillus Calmette-Guérin (BCG), левамизол, интерлейкин-2, α-интерферон и т.д.), моноклональные антитела (например, анти-CD20, анти-HEK2, анти-CD52, анти-HLA-DR и анти-ФРЭС моноклональные антитела), иммунотоксины (например, конъюгат моноклонального антитела анти-CD33, конъюгат калихеамицина, конъюгат анти-CD22-моноклонального антитела-экзотоксина pseudomonas и т.д.), радиоиммунотерапию (например, анти-CD20 моноклональное антитело, конъюгированное с ^{111}In, ^{90}Y или ^{131}I, и т.д.), триптолид, гомокаррингтонин, дактиномицин, доксорубицин, эпирубицин, топотекан, итраконазол, виндезин, церивастатин, винкристин, дезоксиаденозин, сертралин, питавастатин, иринотекан, клофазимин, 5-нонилокситриптамин, вемурафениб, дабрафениб, эрлотиниб, гефинитиб, ингибиторы EGFR, рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) - нацеленную терапию или терапию (например, гефитиниб (Iressa™), эрлотиниб (Tarceva™), цетуксимаб (Erbitux™), лапатиниб (Tykerb™), панитумумаб (Vectibix™), вандетаниб (Caprelsa™), афатиниб/BIBW/2992, CI-1033/канертиниб, нератиниб/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, дакомитиниб/PF299804, OSI-420/дезметилэрлотиниб, AZD8931, AEE788, пелитиниб/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), сорафениб, иматиниб, сунитиниб, дазатиниб, пирролобензодиазепины (например, томаймицин), карбоплатин, CC-1065 и CC-1065 аналоги, включая амино-CBI, азотные иприты (такие как хлорамбуцил и мелфалан), доластатин и аналоги доластатина (включая ауристатины, например, монометилауристатин E), антрациклиновые антибиотики (такие как доксорубицин, даунорубицин и т.д.), дуокармицин и аналоги дуокармицина, енедиины (такие как неокарзиностатин и калихеамицины), лептомицин, майтансиноиды и майтансиноидные аналоги (например, мертансин), метотрексат, митомицин С, таксоиды, алкалоиды барвинка (такие как винбластин и винкристин), эпотилоны (например, эпотилон В), камптотецин и его клинические аналогии топотекан и иринотекан, или т.п.

"Химиотерапевтический" или "химиотерапевтический агент" используется в соответствии с его простым обычным значением и относится к химической композиции или соединению, обладающему противоопухолевыми свойствами или к способности ингибировать рост или пролиферацию клеток.

"Пациент" или "субъект, нуждающийся в этом" или "субъект" относится к живому организму, страдающему или склонному к заболеванию или патологическому состоянию, которое можно лечить путем введения соединения или фармацевтической композиции или способом, предусмотреным в данном документе. Неограничивающие примеры включают людей, других млекопитающих, бычков, крыс, мышей, собак, обезьян, коз, овец, коров, оленей и других животных, не являющихся млекопитающими. В некоторых вариантах реализации изобретения пациент представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект представляет собой человека. В некоторых вариантах реализации изобретения субъект является человеческим ребенком (например, возрастом менее чем 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 лет или 1 года).

"Заболевание" или "патологическое состояние" относятся к самочувствию или состоянию здоровья пациента или субъекта, способного к лечению соединением, фармацевтической композицией или спосо-

бом, представленным в данном документе. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой заболевание, имеющее симптом гиперпролиферации клеток. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой заболевание, имеющее симптом аберрантного уровня активности PCNA. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой рак. В некоторых других случаях "рак" относится к ракам и карциномам человека, саркомам, аденокарциномам, лимфомам, лейкемии и т.д., включая солидные и лимфоидные виды рака, рака почки, молочной железы, легких, мочевого пузыря, ободочной кишки, яичника, простаты, поджелудочной железы, головы и шеи, кожи, матки, яичек, глиомы, пищевода и печени, включая гепатокарциному, лимфому, включая В-острую лимфобластную лимфому, неходжкинские лимфомы (например, лимфомы Беркитта, мелкоклеточную и крупноклеточную лимфомы), Ходжкинскую лимфому, лейкемию (включая AML, ALL и CML) или множественную миелому. В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой рак головного мозга. В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластому. В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой глиобластому. В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой рак центральной нервной системы (ЦНС). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой рак симпатической нервной системы (SNS). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой рак надпочечников. В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой рак нейрона в области шеи, груди, живот или таза. В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой эстезионейробластому. В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластому стадии 1 (например, локализованную опухоль, ограниченную областью около начала). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластомустадии 2A (например, односторонняя опухоль с неполной крупной резекцией и/или идентифицируемым для опухоли ипсилатеральным и контралатеральным лимфатическим узлом). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластому стадии 2B (например, одностороннюю опухоль с полной или неполной крупной резекцией, с положительным на опухоли ипсилатеральным лимфатическим узлом, идентифицируемым для опухоли контралатеральным лимфатическим узлом). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластому стадии 3 (например, инфильтрирующую опухоль через среднюю линию с или без участия регионального лимфатического узла; или одностороннюю опухоль с участием контралатерального лимфатического узла; или опухоль средней линии с участием двусторонних лимфатических узлов). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластому стадии 4 (например, распространение опухоли в отдаленные лимфатические узлы, костный мозг, кость, печень или другие органы, за исключением случаев стадии 4S). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластому стадии 4S (например, возраст <1 года с локализованной первичной опухолью, как описано в стадии 1 или стадии 2 выше, с распространением, ограниченным печенью, кожей или костным мозгом (менее 10% ядросодержащих клеток костного мозга являются опухолями). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластому стадии L1 (например, локализованное заболевание без определяемых на снимке факторов риска) в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластому стадии L2 (например, локализованное заболевание с определяемыми на снимке факторами риска) в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластому стадии M (например, метастазирующую опухоль) в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой нейробластому стадии MS (например, метастазирующую опухоль "специальную", где MS эквивалентен стадии 4S, как описано выше) в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой группу с очень низким риском стратификации по нейробластоме, получающую предварительное лечение, в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой группу с низким риском стратификации по нейробластоме, получающую предварительное лечение, в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет группу со средним риском стратификации по нейробластоме, получающую предварительное лечение, в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой группу с высоким риском стратификации по нейробластоме, получающую предварительное лечение, в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG).

В контексте данного документа термин "рак" относится ко всем типам рака, новообразованиям или злокачественным опухолям, обнаруженным у млекопитающих (например, людей), включая лейкоз, карциному и саркому. Иллюстративные примеры рака, которые могут быть обработаны соединением или способом, представленным в данном документе, включают рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак эндокринной системы, рак головного мозга, рак груди, рак шейки матки, рак толстой кишки, рак головы и шеи, рак печени, рак почек, рак легких, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, рак яичника, саркому, рак желудка, рак матки, медуллобластому, рак толстой и прямой кишок,

рак поджелудочной железы. Дополнительные примеры могут включать болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичников, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсуланому поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичка, лимфомы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполовой системы, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак коры надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную карциному щитовидной железы, меланому, рак толстой и прямой кишок, папиллярный рак щитовидной железы, гепатоцеллюлярную карциному или рак предстательной железы.

Термин "лейкоз" относится в целом к прогрессирующим, злокачественным заболеваниям кроветворящих органов и обычно характеризуется искаженной пролиферацией и развитием лейкоцитов и их клеток-предшественников в крови и костном мозге. Лейкоз обычно клинически классифицируется на основе (1) продолжительности и характера заболевания, как острый или хронический; (2) типа задействованной клетки: миелоидный (миелогенный), лимфоидный (лимфогенный) или моноцитарный; и (3) увеличения или не увеличения числа аномальных клеток в лейкозной или нелейкозной (сублейкемической) крови. Типовые примеры лейкозов, которые могут быть обработаны соединением или способом, представленным в данном документе, включают, например, острый нелимфоцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый гранулоцитарный лейкоз, хронический гранулоцитарный лейкоз, острый промиелоцитарный лейкоз, лейкоз Т-клеток взрослых, лейкемию лейкемии, агранулоцитарный лейкоз, базофильный лейкоз, недифференцируемый лейкоз, лейкоз крупного рогатого скота, хронический миелоцитарный лейкоз, поражение кожи при лейкозе, эмбриональный лейкоз, эозинофильный лейкоз, лейкоз Гросса, лейкоз ворсистых клеток, монобластный лейкоз, гемоцитобластный лейкоз, гистиоцитарный лейкоз, лейкоз стволовых клеток, острый моноцитарный лейкоз, лейкопенический лейкоз, лимфатический лейкоз, лимфобластный лейкоз, лимфоцитарный лейкоз, лимфогенный лейкоз, лимфоидный лейкоз, лейкоз лимфосаркомы, базофильный лейкоз, мегакариоцитарный лейкоз, микромиелобластный лейкоз, моноцитарный лейкоз, миелобластный лейкоз, миелоцитарный лейкоз, миелоидный гранулоцитарный лейкоз, миеломоноцитарный лейкоз, лейкоз Негели, плазмаклеточный лейкоз, множественную миелому, плазмоцитарный лейкоз, промиелоцитарный лейкоз, лейкоз клеток Ридера, лейкоз Шиллинга, лейкоз стволовых клеток, сублейкемический лейкоз или недифференцированный клеточный лейкоз.

Термин "саркома" обычно относится к опухоли, которая состоит из вещества, подобного эмбриональной соединительной ткани, и обычно состоит из плотно упакованных клеток, встроенных в фибриллярное или однородное вещество. Саркомы, которые могут быть обработаны соединением или способом, представленным в данном документе, включают хондросаркому, фибросаркому, лимфосаркому, меланосаркому, михосаркому, остеосаркому, саркому Абемети, жировую саркому, липосаркому, саркому с альвеолярной мягкой частью, амелобластическую саркому, ботриоидную саркому, гранулоцитарную саркому, хориокарциному, эмбриональную саркому, опухоль Вильмса, саркому эндометрия, стромальную саркому, саркому Юинга, фасциальную саркому, фибробластическую саркому, гигантоклеточную саркому, гранулоцитарную саркому, саркому Ходжкина, идиопатическую множественную пигментированную геморрагическую саркому, иммунобластную саркому В-клеток, лимфому, иммунобластную саркому Т-клеток, саркому Йенсена, саркому Капоши, саркому клеток Купфера, ангиосаркому, лейкосаркому, саркому злокачественной мезенхимомы, саркому почек, ретикулоцитарную саркому, саркому Рауса, цистосаркому, синовиальную саркому или телеангиэктатическую саркому.

Под термином "меланома" понимают опухоль, возникающую из меланоцитарной системы кожи и других органов. Меланомы, которые могут быть обработаны соединением или способом, представленным в данном документе, включают, например, акрально-лентигинозную меланому, амеланотическую меланому, доброкачественную меланому несовершеннолетних, меланому Клаудмана, меланому S91, меланому Хардинга-Пасси, юношескую меланому, меланому типа злокачественного лентиго, злокачественную меланому, узловатую меланому, субгумальную меланому или поверхностную распространяющуюся меланому.

Термин "карцинома" относится к злокачественному новому росту, состоящему из эпителиальных клеток, склонных проникать в окружающие ткани и вызывать метастазы. Иллюстративные примеры карциномы, которые могут быть обработаны соединением или способом, представленным в данном документе, включают, например, медуллярную карциному щитовидной железы, семейную медуллярную карциному щитовидной железы, карциному ацина, ацинозную карциному, аденоцистическую карциному, аденоидную кистозную карциному, аденоматозную карциному, карциному коры надпочечников, альвеолярную карциному, альвеолярно-клеточную карциному, базально-клеточную карциному, базоцеллюлярную карциному, базалоидную карциному, базоспиноцеллюлярную карциному, бронхоальвеолярную карциному, бронхиолярную карциному, бронхогенный рак, мозговидный рак, холангиогенный рак, хориокарциному, перстневидно-клеточный рак, угревидный рак, рак тела матки, криброзный рак, панцирный рак, рак кожи, цилиндрическую карциному, карциному цилиндрической клетки, карциному протоков, твердую карциному, эмбриональную карциному, энцефалоидную карциному, эпимермоидную карцино-

му, карциному эпителиальных аденоидов, экзофитную карциному, рак из язвы, фиброзный рак, желеобразный рак, слизеобразующий рак, гигантоклеточную карциному, крупноклеточную карциному, аденокарциному, гранулезоклеточную опухоль, базально-клеточный рак, рак крови, гепатоклеточную карциному, аденому из клеток Гюртле, гиалиновую карциному, гипернефроидный рак, эмбриональный рак на ранней стадии, неинвазивный рак, внутриэпидермальную карциному, преинвазионный рак, рак Кромпехера, рак клеток Кульчицкого, крупноклеточный рак, лентикулярную карциному, лентикулярную карциному, липоматозную карциному, лимфоэпителиальную карциному, медуллярный рак, медуллярную карциному, меланотическую карциному, рак неба, мукоидный рак, карциному muciparum, мукоцеллюлярную карциному, слизеобразующий плоскоклеточный рак, карциному мукозы, слизистый рак, миксоматозную карциному, носоглоточную карциному, мелкоклеточный рак, оссифицирующую карциному, остеоидную карциному, папиллярную карциному, околопортальную карциному, внутриэпителиальный рак, рак щипцовых клеток, флегмонозную карциному, почечно-клеточную карциному, резервноклеточную карциному, саркомоподобный рак, карциному Шнейдера, скиррозный рак, рак мошонки, перстневидно-клеточный рак, недифференцированный рак, овсяно-клеточный рак, солаоидную карциному (solanoid carcinoma), рак из сферических клеток, карциносаркому, губчатый рак, плоскоклеточную карциному, плоскоклеточный рак, рак поперечной ободочной кишки (string carcinoma), телеангиэктатический рак, телеангиэктатическую карциному, транзиторно-клеточную карциному, туберозную карциному, туберозный рак, бородавочную карциному или ворчинчатый рак.

Термин "сигнальный путь" в данном документе относится к серии взаимодействий между клеточными и необязательно внеклеточными компонентами (например, белками, нуклеиновыми кислотами, малыми молекулами, ионами, липидами), которые переносят изменение одного компонента на один или более другие компоненты, которые, в свою очередь, могут передавать изменение дополнительным компонентам, которые необязательно распространяются на другие компоненты сигнального пути.

Термин "аберрантный" в данном документе относится к отличному от нормального. При использовании для описания ферментативной активности аберрант относится к активности, которая больше или меньше нормального контроля или в среднем нормальных небольных контрольных образцов. Аберрантная активность может относиться к количеству активности, которое приводит к заболеванию, при котором возвращение аберрантной активности к нормальному или не связанному с болезнью количеству (например, путем введения соединения или с применением способа, описанного в данном документе), приводит к уменьшению болезни или одного или нескольких симптомов заболевания.

"Нуклеиновая кислота" или "олигонуклеотид", или "полинуклеотид", или грамматические эквиваленты, используемые в данном документе, означают по меньшей мере два нуклеотида, ковалентно связанные друг с другом. Термин "нуклеиновая кислота" включает одно-, двух- или многоцепочечную ДНК, РНК и аналоги (их производные). Олигонуклеотиды обычно составляют от около 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 15, 25, 30, 40, 50 или более нуклеотидов длиной до 100 нуклеотидов. Нуклеиновые кислоты и полинуклеотиды представляют собой полимеры любой длины, включая более длинные длины, например 200, 300, 500, 1000, 2000, 3000, 5000, 7000, 10000 и т.д. Нуклеиновые кислоты, содержащие один или несколько карбоциклических сахаров, также включены в пределах одного определения нуклеиновых кислот.

Конкретная последовательность нуклеиновой кислоты также охватывает "варианты сплайсинга". Аналогично, конкретный белок, кодируемый нуклеиновой кислотой, охватывает любой белок, кодируемый вариантом сплайсинга данной нуклеиновой кислоты. "Варианты сплайсинга", как следует из названия, являются продуктами альтернативного сплайсинга гена. После транскрипции начальный транскрипт нуклеиновой кислоты может быть сплайсирован таким образом, что различные (альтернативные) продукты сплайсинга нуклеиновой кислоты кодируют различные полипептиды. Механизмы для производства вариантов сплайсинга различаются, но включают альтернативный сплайсинг экзонов. Альтернативные полипептиды, полученные из той же нуклеиновой кислоты путем сквозной транскрипции, также охватываются данным определением. Любые продукты реакции сплайсинга, включая рекомбинантные формы продуктов сплайсинга, включены в данное определение.

Нуклеиновая кислота "функционально связана", когда она помещается в функциональную связь с другой последовательностью нуклеиновой кислоты. Например, ДНК для предшественника или секреторного лидера функционально связана с ДНК для полипептида, если она экспрессируется как белок-предшественник, который участвует в секреции полипептида; промотор или энхансер функционально связан с кодирующей последовательностью, если он влияет на транскрипцию последовательности; или сайт рибосомы связывания функционально связан с кодирующей последовательностью, если он расположен так, чтобы облегчить трансляцию. Как правило, "функционально связанный" означает, что связанные с ДНК последовательности находятся рядом друг с другом, а в случае секреторного лидера являются смежными и в фазе считывания. Однако энхансеры не должны быть смежными. Связывание осуществляют путем лигирования на подходящих сайтах рестрикции. Если таких сайтов не существует, синтетические олигонуклеотидные адаптеры или линкеры используются в соответствии с принятой практикой.

Термины "идентичные" или "тождественные" проценты в контексте двух или более нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей относятся к двум или большему количеству последова-

тельностям или подпоследовательностям, которые являются одинаковыми или имеют определенный процент аминокислотных остатков или нуклеотидов, которые являются (т.е. около 60% идентичности, предпочтительно 61%, 62%, 63%, 64%, 65%, 66%, 67%, 68%, 69%, 70%, 71%, 72%, 73%, 74%, 75%, 76%, 77%, 78%, 79%, 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более высокая идентичность к определенной области при сравнении и выравнивании для максимального соответствия по сравнению с окном сравнения или обозначенной областью), как измерено с использованием BLAST или BLAST 2.0 алгоритмов сравнения последовательностей с параметрами по умолчанию, описанными ниже, или путем ручного выравнивания и визуального контроля (см., например, веб-сайт NCBI или т.п.). Такие последовательности затем называются "по существу идентичными". Данное определение также относится к комплименту тестовой последовательности или может быть применено к нему. Определение также включает в себя последовательности, которые имеют делеции и/или дополнения, а также те, которые имеют замены. Как описано ниже, предпочтительные алгоритмы могут учитывать гэпы и т.п. Предпочтительно идентичность существует в области, которая составляет по меньшей мере около 10 аминокислот или 20 нуклеотидов в длину, или более предпочтительно в области, которая составляет 10-50 аминокислот или 20-50 нуклеотидов в длину. В контексте данного документа, (%) идентичности аминокислотной последовательности определяется как процент аминокислот в последовательности-кандидате, которые идентичны аминокислотам в контрольной последовательности после выравнивания последовательностей и введения гэпов, если необходимо, для достижения максимальной идентичности последовательностей. Выравнивание для целей определения идентичности последовательности/последовательностей может быть достигнуто различными способами, которые известны в данной области техники, например, с использованием общедоступного компьютерного программного обеспечения, такого как BLAST, BLAST-2, ALIGN, ALIGN-2 или прграммного обеспечения Megalign (DNASTAR). Соответствующие параметры для измерения выравнивания, включая любые алгоритмы, необходимые для достижения максимального выравнивания по всей длине сравниваемых последовательностей, могут быть определены известными методами.

Для сравнения последовательностей, как правило, одна последовательность действует как эталонная последовательность, с которой сравниваются тестовые последовательности. При использовании алгоритма сравнения последовательностей тестовые и эталонные последовательности вводятся в компьютер, при необходимости обозначаются координаты подпоследовательности и обозначаются параметры программы алгоритма последовательности. Предпочтительно можно использовать параметры программы по умолчанию или можно указать альтернативные параметры. Затем алгоритм сравнения последовательностей вычисляет процентные идентичности последовательности для тестовых последовательностей относительно эталонной последовательности на основе параметров программы.

"Окно сравнения", в контексте данного документа, включает ссылку на сегмент любой из числа контактных позиций, выбранных из группы, состоящей из от 10 до 600, обычно от 50 до 200, более обычно от около 100 до около 150, в котором последовательность может быть сравнена с эталонной последовательностью одного и того же числа смежных позиций после того, как две последовательности оптимально выровнены. Способы выравнивания последовательностей для сравнения хорошо известны в данной области техники. Оптимальное выравнивание последовательностей для сравнения может быть выполнено, например, алгоритмом локальной гомологии Smith & Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981), с помощью алгоритма выравнивания гомологии Needleman & Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970), путем поиска методом подобия Pearson & Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988), посредством компьютеризованных реализаций данных алгоритмов (GAP, BESTFIT, FASTA и TFASTA в Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Мэдисон, Висконсин), или ручным выравниванием и визуальным контролем (см., например, Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel et al., eds. 1995 дополнение)).

Фраза "выборочно (или конкретно) гибридизуется с" относится к связыванию, дуплексированию или гибридизации молекулы только к определенной нуклеотидной последовательности с более высоким сродством, например, в более жестких условиях, чем к другим нуклеотидным последовательностям (например, всего клеточной или библиотечной ДНК или РНК).

Фраза "жесткие условия гибридизации" относится к условиям, при которых зонд будет гибридизоваться с его целевой подпоследовательностью, как правило, в сложной смеси нуклеиновых кислот, но ни в какие другие последовательности. Жесткие условия зависят от последовательности и будут разными в разных обстоятельствах. Более длинные последовательности гибридизуются конкретно при более высоких температурах. Подробное руководство по гибридизации нуклеиновых кислот найдено в Tijssen, Techniques in Biochemistry и Molecular Biology-Hybridization with Nucleic Probes, "Overview of principles of hybridization и the strategy of nucleic acid assays" (1993). Как правило, жесткие условия выбирают на около 5-10°C ниже, чем температура термического плавления (T_m) для конкретной последовательности при определенной ионной силе pH. T_m представляет собой температуру (при определенной ионной силе, pH и концентрации нуклеиновой кислоты), при которой 50% проб, комплементарных мишеней, гибридизуются с целевой последовательностью в равновесии (поскольку последовательности-мишени присутствуют в избытке, при T_m, 50% пробы участвуют в равновесии). Жесткие условия также могут быть достигнуты с

добавлением дестабилизирующих агентов, таких как формамид. Для селективной или специфической гибридизации положительный сигнал представляет собой по меньшей мере в два раза сигнал фоновой гибридизации, предпочтительно в 10 раз сигнал фоновой гибридизации. Примерами жестких условий гибридизации могут быть следующие: 50% формамид, 5× раствор цитрата и хлорида натрия (SSC) и 1% ДСН, инкубирование при 42°C или 5× SSC, 1% ДСН, инкубация при 65°C, промывание в 0,2× SSC и 0,1% ДСН при 65°C.

Нуклеиновые кислоты, которые не гибридизуются друг с другом в жестких условиях, по существу, идентичны, если полипептиды, которые они кодируют, по существу, идентичны. Это происходит, например, когда копия нуклеиновой кислоты создается с использованием максимального вырождения кодонов, разрешенного генетическим кодом. В таких случаях нуклеиновые кислоты обычно гибридизуются в умеренно жестких условиях гибридизации. Типовые "умеренно жесткие условия гибридизации" включают гибридизацию в буфере из 40% формамида, 1M NaCl, 1% ДСН при 37°C и промывание 1× раствором цитрата и хлорида натрия (SSC) при 45°C. Положительная гибридизация по меньшей мере в два раза выше. Средний специалист легко поймет, что альтернативные гибридизации и условия промывания могут быть использованы для обеспечения условий с аналогичной жесткостью. Дополнительные рекомендации для определения параметров гибридизации представлены в многочисленных ссылках, например, и Current Protocols in Molecular Biology, ed. Ausubel, et al.

Двадцать аминокислот обычно встречаются в белках. Данные аминокислоты могут быть сгруппированы в девять классов или групп на основе химических свойств их боковых цепей. Замена одного аминокислотного остатка на другой в пределах того же класса или группы упоминается в данном документе как "консервативная" замена. Консервативные аминокислотные замены часто могут быть получены в белке без значительного изменения конформации или функции белка. Замена одного аминокислотного остатка на другой из другого класса или группы упоминается в данном документе, как "неконсервативная" замена. Напротив, неконсервативные замены аминокислот имеют тенденцию изменять конформацию и функцию белка.

Пример классификации аминокислот.

Малые/Альфатические остатки:	Gly, Ala, Val, Leu, Ile
Циклическая иминокислота:	Pro
Гидроксилсодержащие остатки:	Ser, Thr
Кислотные остатки:	Asp, Glu
Амидные остатки:	Asn, Gln
Основные остатки:	Lys, Arg
Имидазольный остаток:	His
Ароматические остатки:	Phe, Tyr, Trp
Серосодержащие остатки:	Met, Cys

В некоторых вариантах реализации изобретения консервативная аминокислотная замена включает замещение любого из глицина (G), аланина (A), изолейцина (I), валина (V) и лейцина (L) для любой другой из данных алифатических аминокислот; серина (S) для треонина (T) и наоборот; аспарагиновой кислоты (D) для глутаминовой кислоты (E) и наоборот; глутамина (Q) для аспарагина (N) и наоборот; лизина (K) для аргинина (R) и наоборот; фенилаланина (F), тирозина (Y) и триптофана (W) для любой другой из данных ароматических аминокислот; и метионина (M) для цистеина (C) и наоборот. Другие замены можно также считать консервативными в зависимости от окружения конкретной аминокислоты и ее роли в трехмерной структуре белка. Например, глицин (G) и аланин (A) часто могут быть взаимозаменяемыми, так же как аланин (A) и валин (V). Метионин (M), который является относительно гидрофобным, часто может быть взаимозаменяемым с лейцином и изолейцином и иногда с валином. Лизин (K) и аргинин (R) часто взаимозаменяемы в положениях, где значительным свойством аминокислотного остатка является его заряд и разные pK двух данных аминокислотных остатков незначительны. Другие изменения можно считать "консервативными" в определенных видах окружения (см., например, BIOCHEMISTRY на стр. 13-15, 2 изд. Lubert Stryer ed. (Stanford University); Henikoff et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA (1992) 89:10915-10919; Lei et al., J. Biol. Chem. (1995) 270 (20):11882-11886).

"Полипептид", "пептид" и "белок" в контексте данного документа используются взаимозаменяемо и означают любую связанную с пептидом цепь аминокислот, независимо от длины или посттрансляционной модификации. Как отмечено ниже, описанные в данном документе полипептиды могут представлять собой, например, белки дикого типа, биологически активные фрагменты белков дикого типа или варианты белков или фрагментов дикого типа. Варианты, в соответствии с данным описанием, могут содержать аминокислотные замены, делеции или вставки. Замены могут быть консервативными или неконсервативными.

После экспрессии белки могут быть выделены. Термин "очищенный" или "выделенный" примени-

тельно к любому из белков, описанных в данном документе, относится к полипептиду, который был отделен или очищен от компонентов (например, белков или других встречающихся в природе биологических или органических молекул), которые естественным образом сопровождают его, например, других белков, липидов и нуклеиновой кислоты в клетке, экспрессирующей белки. Обычно полипептид очищают, когда он составляет по меньшей мере 60 (например, по меньшей мере 65, 70, 75, 80, 85, 90, 92, 95, 97 или 99) мас.% от общего белка в образце.

Аминокислотный остаток в белке "соответствует" данному остатку, когда он занимает одно и то же существенное структурное положение в белке в качестве данного остатка. Например, выбранный остаток в выбранном белке соответствует от L126 до Y133 PCNA человека, когда выбранный остаток занимает то же самое существенное пространственное или другое структурное сродство, как от L126 до Y133 в PCNA человека. В некоторых вариантах реализации изобретения, когда выбранный белок выровнен для максимальной гомологии с белком PCNA человека, считается, что положение в выровненном выбранном белке с от L126 до Y133 соответствует от L126 до Y133. Вместо выравнивания первичной последовательности можно также использовать трехмерное структурное выравнивание, например, когда структура выбранного белка выровнена для максимального соответствия с человеческим PCNA-белком и сравнением общих структур. В этом случае говорят, что аминокислота, которая занимает такое же существенное положение, как от L126 до Y133 в структурной модели, соответствует остаткам от L126 до Y133.

"Фармацевтически приемлемый эксципиент" и "фармацевтически приемлемый носитель" относятся к веществу, которое способствует введению активного агента и абсорбции субъектом и может быть включено в композиции по данному изобретению, не вызывая значительного неблагоприятного токсикологического воздействия на пациента. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых эксципиентов включают воду, NaCl, нормальные солевые растворы, лактат Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие вещества, наполнители, разрыхлители, смазывающие вещества, покрытия, подсластители, ароматизаторы, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатины, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красители и т.п. Такие препараты можно стерилизовать и, при желании, смешивать с вспомогательными агентами, такими как смазывающие вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие агенты, эмульгаторы, соли, воздействующие на осмотическое давление, буферы, красители и/или ароматические вещества и т.п., которые не оказывают разрушительного воздействия на соединения по данному изобретению. Специалисту в данной области техники будет понятно, что другие фармацевтические эксципиенты являются пригодными в данном изобретении.

Термин "препарат" предназначен для включения композиции активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивая капсулу, в которой активный компонент с или без других носителей окружен носителем, который, таким образом, связан с ним. Точно так же включены крахмальные капсулы и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, крахмальные капсулы и пастилки могут использоваться в виде твердых лекарственных форм, пригодных для перорального введения.

В контексте данного документа термин "введение" означает пероральное введение, введение в виде суппозитория, местный контакт, внутривенное, парентеральное, внутрибрюшинное, внутримышечное, внутриочаговое, интратекальное, внутричерепное, интраназальное или подкожное введение или имплантацию устройства с медленным высвобождением, например, мини-осмотический насос субъекту. Введение осуществляется любым путем, включая парентеральный и трансмукозальный (например, буккальный, сублингвальный, небный, десневой, назальный, вагинальный, ректальный или трансдермальный). Парентеральное введение включает, например, внутривенное, внутримышечное, внутриартериальное, внутрикожное, подкожное, внутрибрюшинное, внутрижелудочковое и внутричерепное. Другие способы доставки включают, но не ограничиваются ими, использование липосомных препаратов, внутривенное вливание, трансдермальные пластыри и т.д. Под "совместным введением" подразумевается, что композиция, описанная в данном документе, вводится одновременно, непосредственно перед или сразу после введения одной или большего количества дополнительных терапий (например, противоракового средства). Соединение по данному изобретению можно вводить индивидуально или можно вводить пациенту совместно. Совместное введение означает одновременное или последовательное введение соединения индивидуально или в комбинации (более одного соединения или агента). Таким образом, препараты можно также объединять, когда это желательно, с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации, для увеличения деградации пролекарства и высвобождения лекарственного средства, детектируемого агента). Композиции по данному изобретению могут быть доставлены трансдермально посредством местного пути введения, в препаратах в виде аппликационных палочек, растворов, суспензий, эмульсий, гелей, кремов, мазей, паст, желе, красок, порошков и аэрозолей. Препараты для перорального введения включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, пастилки, крахмальные капсулы, гели, сиропы, взвеси, суспензии и т.д., пригодные для приема внутрь пациента. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например водные растворы или растворы на основе воды/пропиленгликоляпропила. Композиции по данному изобретению могут дополнительно включать компоненты для обеспечения дли-

тельного высвобождения и/или комфорта. Такие компоненты включают высокомолекулярные, анионные мукомиметические полимеры, гелеобразующие полисахариды и тонкодисперсные субстраты носителя лекарственного средства. Данные компоненты более подробно обсуждаются в патентах США №№ 4911920; 5403841; 5212162 и 4861760. Полное содержание данных патентов включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме и во всех отношениях. Композиции по данному изобретению также могут быть доставлены в виде микросфер для медленного высвобождения в организме. Например, микросферы можно вводить путем внутрикожной инъекции содержащих лекарственое средство микросфер, которые подкожно медленно высвобождают лекарственное средство (см. Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; в качестве биодеградируемых и инъецируемых гелевых композиций (см., например, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); или в качестве микросфер для перорального введения (см., например, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). В другом варианте реализации композиций по данному изобретению могут быть доставлены с использованием липосом, которые сливаются с клеточной мембраной или эндоцитозированы, т.е. с использованием рецепторных лигандов, прикрепленных к липосоме, которые связываются с рецепторами на поверхности мембраны клетки, приводя к эндоцитозу. При использовании липосом, особенно там, где липосомная поверхность несет рецепторные лиганды, специфичные для клеток-мишеней, или иным образом предпочтительно направляется на конкретный орган, можно сосредоточить доставку композиций по данному изобретению в клетки-мишени in vivo. (См., например, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989). Композиции по данному изобретению также могут быть доставлены в виде наночастиц.

Фармацевтические композиции, предложенные в данном изобретении, включают композиции, в которых активный ингредиент (например, соединения, описанные в данном документе, включая варианты реализации изобретения или примеры) содержатся в терапевтически эффективном количестве, т.е. в количестве, эффективном для достижения предусмотренной цели. Фактическое количество, эффективное для конкретного приложения, будет зависеть, помимо прочего, от патологического состояния, которое лечат. При введении в способах лечения заболевания такие композиции будут содержать количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого результата, например, уменьшение, устранение или замедление прогрессирования симптомов болезни (например, симптомов рака или аберрантной активности PCNA). Определение терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению хорошо соответствует возможностям специалистов в данной области техники, особенно в свете подробного описания в данном документе.

Дозировка и частота (однократные или многократные дозы), вводимые млекопитающему, могут варьироваться в зависимости от множества факторов, например в зависимости от того, страдает ли млекопитающее от другого заболевания и его пути введения; размера, возраста, пола, состояния здоровья, массы тела, индекса массы тела и диеты реципиента; характера и степени симптомов заболевания, которое лечится (например, симптомы рака), вида сопутствующего лечения, осложнения от заболевания, которое лечат, или других связанных со здоровьем проблем. Другие терапевтические режимы или агенты могут применяться в сочетании со способами и соединениями по данному изобретению. Корректировка и манипуляции установленными дозировками (например, частотой и продолжительностью) находятся в пределах способностей специалистов в данной области техники.

Для любого соединения, описанного в данном документе, терапевтически эффективное количество может быть первоначально определено в исследованиях на клеточных культурах. Целевыми концентрациями будут те концентрации активного соединения (соединений), которые способны достигать описанных в данном документе способов, измеренные с использованием способов, описанных в данном документе или известных в данной области техники.

Как хорошо известно в данной области техники, терапевтически эффективные количества для использования у людей также могут быть определены на моделях животных. Например, дозу для человека можно сформулировать для достижения концентрации, которая была признана эффективной у животных. Дозировка у людей может быть скорректирована путем мониторинга эффективности соединений и регулировки дозировки вверх или вниз, как описано выше. Корректировка дозы для достижения максимальной эффективности у людей на основе описанных выше способов и других методов хорошо соответствует возможностям среднего специалиста в данной области техники.

Дозировки могут варьироваться в зависимости от потребностей пациента и используемого соединения. Доза, вводимая пациенту в контексте данного изобретения, должна быть достаточной для осуществления полезного терапевтического ответа у пациента с течением времени. Размер дозы также будет определяться наличием, характером и степенью любых неблагоприятных побочных эффектов. Определение правильной дозировки для конкретной ситуации находится в компетенции практикующего врача. Как правило, лечение начинается с меньших доз, которые меньше, чем оптимальные дозы соединения. После этого дозировка увеличивается небольшими приращениями до достижения оптимального эффекта при определенных обстоятельствах.

Дозировочные количества и интервалы можно регулировать индивидуально, чтобы обеспечить уровни вводимого соединения, эффективного для конкретного клинического показания, которое лечится.

Это обеспечит терапевтический режим, который соизмерим с тяжестью состояния болезни человека.

Используя приведенные в данном документе идеи, можно планировать эффективный профилактический или терапевтический режим лечения, который не вызывает существенной токсичности и все же эффективен для лечения клинических симптомов, выявленных у конкретного пациента. Это планирование должно включать тщательный выбор активного соединения путем учета таких факторов, как активность соединения, относительная биодоступность, масса тела пациента, наличие и тяжесть неблагоприятных побочных эффектов, предпочтительный способ введения и профиль токсичности выбранного агента.

Соединения, описанные в данном документе, могут применяться в сочетании друг с другом, с другими активными агентами, которые, как известно, пригодны при лечении рака, или с дополнительными агентами, которые могут быть неэффективными индивидуально, но могут способствовать эффективности активного агента.

В некоторых вариантах реализации изобретения, совместное введение включает введение одного активного агента в течение 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 или 24 ч после второго активного агента. Совместное введение включает введение двух активных агентов одновременно, приблизительно одновременно (например, в пределах около 1, 5, 10, 15, 20 или 30 мин друг за другом) или последовательно в любом порядке. В некоторых вариантах реализации изобретения совместное введение может быть осуществлено путем совместной композиции, т.е. приготовлением единой фармацевтической композиции, включающей оба активных агента. В других вариантах реализации изобретения активные агенты могут быть приготовлены отдельно. В другом варианте реализации изобретения активные и/или вспомогательные агенты могут быть связаны или конъюгированы друг с другом. В некоторых вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, могут сочетаться с методами лечения рака, такими как лучевая терапия или хирургия.

В контексте данного документа термин "около" означает диапазон значений, включающий указанное значение, которое специалист в данной области техники счел бы разумно похожим на указанное значение. В вариантах реализации изобретения около означает значение в пределах стандартного отклонения с использованием измерений, общепринятых в данной области техники. В вариантах реализации изобретения около означает диапазон, простирающийся до ±10% от указанного значения. В вариантах реализации изобретения около означает указанное значение.

Термин "ядерный антиген клеточной пролиферации" или "PCNA" относится к белку ~29 кДа, который сам собирается в белковый комплекс, состоящий из 3 субъединиц отдельных белков PCNA. Вместе эти присоединенные молекулы PCNA образуют скользящий зажим ДНК, который действует как фактор процессивности для ДНК-полимеразы 5 в эукариотических клетках. Термин "PCNA" может относиться к нуклеотидной последовательности или белковой последовательности PCNA человека (например, Entrez 5111, Uniprot P12004, RefSeq NM_002592 (SEQ ID NO: 1) или RefSeq NP_002583 (SEQ ID NO: 2)). Термин "PCNA" включает как нуклеотидные последовательности или белки дикого типа, так и любые их мутанты. В некоторых вариантах реализации изобретения "PCNA" представляет собой PCNA дикого типа. В некоторых вариантах реализации изобретения "PCNA" является одной или большим количеством мутантных форм. Термин "PCNA" XYZ относится к нуклеотидной последовательности или белку мутантной PCNA, где Y пронумерованная аминокислота PCNA, которая обычно имеет X-аминокислоту в диком типе, вместо этого имеет аминокислоту Z в мутанте. В вариантах реализации изобретения PCNA представляет собой PCNA человека. В вариантах реализации изобретения PCNA имеет нуклеотидную последовательность, соответствующую идентификационному номеру GI:33239449 (SEQ ID NO: 1). В вариантах реализации изобретения PCNA имеет нуклеотидную последовательность, соответствующую RefSeq NM_002592.2 (SEQ ID NO: 1). В вариантах реализации изобретения PCNA имеет последовательность белка, соответствующую идентификационному номеру GI:4505641 (SEQ ID NO: 2). В вариантах реализации изобретения PCNA имеет нуклеотидную последовательность, соответствующую RefSeq NP_002583.1 (SEQ ID NO: 2). В вариантах реализации изобретения PCNA имеет следующую аминокислотную последовательность:

MFEARLVQGSИЛККVLEALKDLINEACWDISSSGVNLQSMDSSHVSLVQLTLRSEGFDT

YRCDRNLAMGVNLTSMSKИЛКCAGNEDIITLRAEDNADTLALVFEAPNQEKVSDYEMKLMDLDV

EQLGIPEQEYSCVVKMPSGEFARICRDLSHIGDAVVISCAKDGVKFSASGELGNGNIKLSQTSN

VDKEEEAVTIEMNEPVQLTFALRYLNFFTKATPLSSTVTLSMSADVPLVVEYKIADMGHLKYYL

APKIEDEEGS (SEQ ID NO:2).

В вариантах реализации изобретения PCNA представляет собой мутантный PCNA. В вариантах реализации изобретения мутантный PCNA ассоциируется с заболеванием, которое не связано с PCNA дикого типа. В вариантах реализации изобретения PCNA включает по меньшей мере одну аминокислотную мутацию (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29 или 30 мутаций) по сравнению с приведенной выше последовательностью. PCNA может быть посттрансляционно модифицирован. Модификации могут включать фосфорилирование, метилирование,

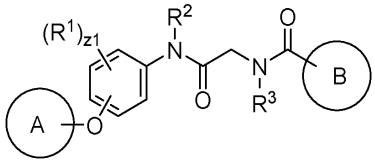
метиловые эфиры кислых аминокислот, рибозилирование, ацетилирование, гликозилирование различными сахарами, липидирование различными липидами, поли(АДФ)рибозилирование или другие посттрансляционные модификации, известные в данной области техники. Различия в степени и типе модификации влияют на уровни (например, уровни белка) изоформах ca- и nm-PCNA. В вариантах реализации изобретения посттрансляционная модификация или множество посттрансляционных модификаций модифицируют ингибирование PCNA соединением, описанным в данном документе (например, AOH1160, PCNA7) или связывание описанного в данном документе соединения (например, AOH1160, PCNA7) с PCNA, относительно PCNA без посттрансляционной модификации(й).

Термины "ядерный антиген клеточеной пролиферации, связанный с раком", или "caPCNA" в контексте данного документа относится к изоформе PCNA, имеющей кислую изоэлектрическую точку (например, пептид, включающий протонированные амино и/или карбоксильные группы, кислую изоэлектрическую точку по сравнению с несвязанным с раком PCNA, PCNA в доброкачественных клетках, незлокачественным PCNA, превалирующей изоформой PCNA в доброкачественных клетках или менее кислотной изоформой PCNA в доброкачественных клетках). В вариантах реализации изобретения белок caPCNA включает метилированные аминокислоты (например, глутамат, аспарагиновую кислоту). В вариантах реализации изобретения белок caPCNA посттрансляционно модифицируют с помощью метилового эфира кислой аминокислоты. В вариантах реализации изобретения эстерификация кислотных аминокислотных остатков метильной группой на PCNA демонстрирует $T_{1/2}$ около 20 мин при pH 8.5. В вариантах реализации изобретения caPCNA посттрансляционно модифицируют, как описано в F. Shen, et al. J. Cell Biochem. 2011 Mar; 112(3):756-760, который включен в качестве ссылки в полном объеме во всех отношениях.

Термины "ядерный антиген доброкачественной пролиферирующей клетки" или "nmPCNA" в настоящем документе относятся к изоформе PCNA, имеющей основную изоэлектрическую точку (например, пептид, включающий депротонированные амино и/или карбоксильные группы, основную изоэлектрическую точку по сравнению с caPCNA, caPCNA в раковых клетках). В вариантах реализации изобретения nmPCNA представляет собой преобладающую изоформу PCNA в доброкачественных клетках.

B. Соединения.

В данном документе предложены, помимо прочего, композиции соединения или его фармацевтически приемлемая соль формулы



(I).

Кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. Кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный хинолинил или замещенный или незамещенный изохинолинил.

R^1 независимо представляет собой водород, галоген, CX^1_3, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, CN, SO_2Cl, $SO_{n1}R^{10}$, $SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNR^7R^8$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHNR^7R^8$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $N(O)_{m1}$, NR^7R^8, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^7R^8$, OR^{10}, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, NR^7OR^9, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^1 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, CN, $SO_{n1}R^{10}$, $SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $N(O)_{m1}$, NR^7R^8, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^7R^8$, OR^{10}, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, NR^7OR^9, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^1 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. Понятно, что когда z1 равно 0, тогда R^1 представляет собой водород.

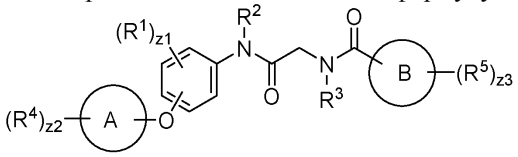
R^2 независимо представляет собой водород, галоген, CX^2_3, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^2_3, $OCHX^2_2$, OCH_2X^2, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^3 независимо представляет собой водород, галоген, CX^3_3, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^3_3, $OCHX^3_2$, OCH_2X^3, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^7, R^8, R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, галоген, CX^A_3, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^A_3, $OCHX^A_2$, OCH_2X^A, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. R^7 и R^8 заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

Символ z1 равен целому числу от 0 до 4. Символы m1 и v1 независимо равны целому числу 1 или 2. Символ n1 равен целому числу от 0 до 4. Символы X^1, X^2, X^3 и X^A независимо представляют собой -Cl, Br, I или F.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



(II).

R^1, R^2, R^3, кольцо A, кольцо B и z1 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы (I) и включая соединения в вариантах реализации изобретения. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой фенил (замещенный или незамещенный R^4) или 5-6-членный гетероарил (замещенный или незамещенный R^4), и кольцо B представляет собой нафтил (замещенный или незамещенный R^5), хинолинил (замещенный или незамещенный R^5) или изохинолинил (замещенный или незамещенный R^5).

R^4 независимо представляет собой галоген, CX^4_3, CHX^4_2, $-CH_2X^4$, CN, SO_2Cl, $SO_{n4}R^{14}$, $SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNR^{11}R^{12}$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $N(O)_{m4}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, OR^{14}, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $NR^{11}0R^{13}$, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, OCH_2X^4, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^4 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген, CX^4_3, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, CN, $SO_{n4}R^{14}$, $SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNR^{11}R^{12}$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $N(O)_{m4}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, OR^{14}, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $NR^{11}OR^{13}$, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, OCH_2X^4, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^4 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. Понятно, что когда z2 равно 0, тогда R^4 представляет собой водород.

R^5 независимо представляет собой галоген, CX^5_3, CHX^5_2, $-CH_2X^5$, CN, SO_2Cl, $SO_{n5}R^{18}$, $SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNR^{15}R^{16}$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NHNR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$, $N(O)_{m5}$, $NR^{15}R^{16}$, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, OR^{18}, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C=(O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $NR^{15}OR^{17}$, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, OCH_2X^5, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^5 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой галоген, CX^5_3, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, CN, $SO_{n5}R^{18}$, $SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNR^{15}R^{16}$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NHNR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$, $N(O)_{m5}$, $NR^{15}R^{16}$, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, OR^{18}, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C=(O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $NR^{15}OR^{17}$, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, OCH_2X^5, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещен-

ный гетероарил; два смежных R^5 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила. Понятно, что когда z3 равно 0, тогда R^5 представляет собой водород,

R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14} независимо представляют собой водород, галоген, CX^B_3, $-CHX^B_2$, $-CH_2X^B$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^B_3, $OCHX^B_2$, OCH_2X^B, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо представляют собой водород, галоген, CX^C_3, $-CHX^C_2$, $-CH_2X^C$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^C_3, $OCHX^C_2$, OCH_2X^C, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

Символ z2 равен целому числу от 0 до 5. Символ z3 равен целому числу от 0 до 7. Символы m4, m5, v4 и v5 независимо равны целому числу 1 или 2. Символы n4 и n5 независимо равны целому числу от 0 до 4. Символы X^4, X^5, X^B и X^C независимо представляют собой -Cl, Br, I или -F.

В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой фенил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный тиенил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный тиенил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой тиенил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 2-тиенил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 3-тиенил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный пиридил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой пиридил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 2-пиридил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 3-пиридил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой 4-пиридил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный пирролил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный пирролил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой пирролил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный фуранил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный фуранил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой фуранил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный пиразолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный пиразолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой пиразолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный имидазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный имидазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой имидазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный оксазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный оксазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой оксазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный изоксазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный изоксазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой изоксазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный тиазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный тиазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой тиазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой незамещенный триазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой замещенный триазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо A представляет собой триазолил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой замещенный нафтил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой незамещенный нафтил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой нафтил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой 1-нафтил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой 2-нафтил. В вариантах реализации изобрете-

ния кольцо B представляет собой хинолинил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой замещенный хинолинил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой незамещенный хинолинил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собойп изохинолинил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой замещенный изохинолинил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой незамещенный изохинолинил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой 1-изохинолинил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой 3-изохинолинил. В вариантах реализации изобретения кольцо B представляет собой 4-изохинолинил.

В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, OCF_3, $OCHF_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил, или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой $-CHF_2$. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой $-CH_2F$. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой OCF_3. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой $OCHF_2$. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой OCH_2F. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 3-8 членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 5-10 членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой SH. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный C_1-C_8-алкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный 2-8-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный C_3-C_8-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный 3-8-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный C_6-C_{10}-арил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный 4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой замещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_8-алкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный 2-8-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный C_3-C_8-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный C_6-C_{10}-арил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реа-

лизации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

В вариантах реализации изобретения z1 равно 1. В вариантах реализации изобретения z1 равно 0. В вариантах реализации изобретения z1 равно 2. В вариантах реализации изобретения z1 равно 3. В вариантах реализации изобретения z1 равно 4.

В вариантах реализации изобретения R^2 независимо представляет собой водород, $-CX^2_3$, CHX^2_2, CH_2X^2, CN, C(O)H, C(O)OH, $C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^2 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^2 независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^2 независимо представляет собой незамещенный трет-бутил.

В вариантах реализации изобретения R^2 независимо представляет собой водород, галоген, CX^2_3, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

В вариантах реализации изобретения R^3 независимо представляет собой водород, $-CX^2_3$, CHX^2_2, CH_2X^2, CN, C(O)H, C(O)OH, $C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^3 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^3 независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^3 независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения R^3 независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения R^3 независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^3 независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения R^3 независимо представляет собой водород, галоген, CX^3_3, $-CHX^3_2$, CH_2X^3, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, $-OCH_2F$, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах

реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой -SH. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой незамещенный пропокси.

В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой CX^4_3. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-CHX^4_2$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-CH_2X^4$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой CN. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $SO_{n4}R^{14}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой SR^{14}. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $SO_{v4}NR^{11}R^{12}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-NHNR^{11}R^{12}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-ONR^{11}R^{12}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-NHC=(O)NHNR^{11}R^{12}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $N(O)_{m4}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $NR^{11}R^{12}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $C(O)R^{13}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $C(O)OR^{13}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $C(O)NR^{11}R^{12}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой OR^{14}. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-NR^{11}SO_2R^{14}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-NR^{11}C=(O)R^{13}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $NR^{11}OR^{13}$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой OCX^4_3. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $OCHX^4_2$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой OCH_2X^4. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-CHF_2$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-CH_2F$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-SO_2CH_3$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-SO_2NH_2$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой -SH. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $N(O)_2$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $-NH_2$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $C(O)CH_3$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой C(O)OH. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $C(O)NH_2$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой OCF_3. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой $OCHF_2$. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой OCH_2F.

В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4 членный гетероалкил.

В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения

R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения два смежных R^4 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила. В вариантах реализации изобретения два смежных R^4 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения два смежных R^4 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного арила. В вариантах реализации изобретения два смежных R^4 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного гетероарила.

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

В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород, CX^B_3, $-CHX^B_2$, $-CH_2X^B$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой CX^B_3. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой $-CHXB_2$. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой $-CH_2X^B$. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой CN. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой COOH. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил. В ва-

риантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой замещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой водород или незамещенный метил.

В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный пиразолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный пиридил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный имидазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный оксазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный изоксазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный тиазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный фуранил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный пирролил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный или незамещенный тиенил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный пиразолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный пиридил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный имидазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный оксазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный изоксазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный тиазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный фуранил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный пирролил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой замещенный тиенил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой незамещенный пиразолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой незамещенный пиридил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой незамещенный имидазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой незамещенный оксазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой незамещенный изоксазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой незамещенный тиазолил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой незамещенный фуранил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой незамещенный пирролил. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой незамещенный тиенил.

В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6-алкил.

В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный алкил.

В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой -CHF_2. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой -CH_2F. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой CCl_3. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой -$CHCl_2$. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой -CH_2Cl. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой CBr_3. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой -$CHBr_2$. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой -CH_2Br. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой Cl_3. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой -CHI_2. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой -CH_2I. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-галогеналкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3-галогеналкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2-галогеналкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_6-галогеналкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5-галогеналкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4-галогеналкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3-галогеналкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный бутил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный изобутил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный трет-бутил.

В вариантах реализации изобретения z2 равно 1. В вариантах реализации изобретения z2 равно 0. В вариантах реализации изобретения z2 равно 2. В вариантах реализации изобретения z2 равно 3. В вариантах реализации изобретения z2 равно 4. В вариантах реализации изобретения z2 равно 5.

В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, -CHF_2, -CH_2F, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, -CHF_2, -CH_2F, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил или замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил.

В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет со-

бой CF_3. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой -SH. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный пропокси.

В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил), или замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой замещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), замещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), замещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), замещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), замещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6- арил), или замещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, -CHF_2, -CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 представляет собой незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой незамещенный C_5-C_6-алкил.

В вариантах реализации изобретения z3 равно 1. В вариантах реализации изобретения z3 равно 0. В вариантах реализации изобретения z3 равно 2. В вариантах реализации изобретения z3 равно 3. В вариантах реализации изобретения z3 равно 4. В вариантах реализации изобретения z3 равно 5. В вариантах реализации изобретения z3 равно 6. В вариантах реализации изобретения z3 равно 7.

В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой водород, CX^B_3, -CHX^B_2, -CH_2X^B, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой CX^B_3. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой -CHX^B_2. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой -CH_2X^B. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой CN. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой COOH. В вариантах реализации изобрете-

ния R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой замещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^{11}, R^{12}, R^{13} или R^{14} независимо представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил.

В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с

образованием замещенного 3-6-членного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного 5-6-членного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного 5-6-членного гетероарила.

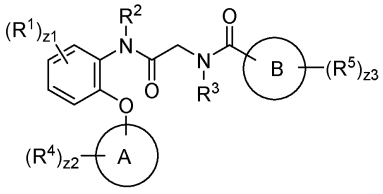
В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой водород, CX^C_3, $-CHX^C_2$, $-CH_2X^C$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой CX^C_3. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой $-CHX^C_2$. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой $-CH_2X^C$. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой CN. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой COOH. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой $CONH_2$. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный арил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой замещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения R^{15}, R^{16}, R^{17} или R^{18} независимо представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил.

В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного 5-6-членного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного 3-6-членного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного 5-6-членного гетероарила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного 3-6-членного гетероциклоалкила. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием незамещенного 5-6-членного гетероарила.

В вариантах реализации изобретения ml равно 1. В вариантах реализации изобретения m1 равно 2. В вариантах реализации изобретения v1 равно 1. В вариантах реализации изобретения v1 равно 2. В вариантах реализации изобретения m4 равно 1. В вариантах реализации изобретения m4 равно 2. В вариантах реализации изобретения m5 равно 1. В вариантах реализации изобретения m5 равно 2. В вариантах реализации изобретения v4 равно 1. В вариантах реализации изобретения v4 равно 2. В вариантах реализации изобретения v5 равно 1. В вариантах реализации изобретения v5 равно 2. В вариантах реализации изобретения n1 равно 0. В вариантах реализации изобретения n1 равно 1. В вариантах реализации изобретения n1 равно 2. В вариантах реализации изобретения n1 равно 3. В вариантах реализации изобретения n1 равно 4. В вариантах реализации изобретения n4 равно 0. В вариантах реализации изобретения n4 равно 1. В вариантах реализации изобретения n4 равно 2. В вариантах реализации изобретения n4 равно 3. В вариантах реализации изобретения n4 равно 4. В вариантах реализации изобретения n5 равно 0. В вариантах реализации изобретения n5 равно 1. В вариантах реализации изобретения n5 равно 2. В вариантах реализации изобретения n5 равно 3. В вариантах реализации изобретения n5 равно 4.

В вариантах реализации изобретения X^1 независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения X^1 независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения X^1 независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения X^1 независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения X^2 независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения X^2 независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения X^2 независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения X^2 независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения X^3 независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения X^3 независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения X^3 независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения X^3 независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения X^4 независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения X^4 независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения X^4 независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения X^4 независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения X^5 независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения X^5 независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения X^5 независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения X^5 независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения X^A независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения X^A независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения X^A независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения X^A независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения X^B независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения X^B независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения X^B независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения X^B независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения X^C независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения X^C независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения X^C независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения X^C независимо представляет собой -F.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу

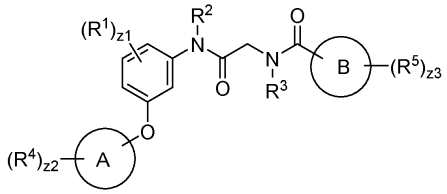


(III).

где R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, кольцо A, кольцо B, z1, z2 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы (I) и (II). В вариантах реализации изобретения z1 равно 0.

В вариантах реализации изобретения z2 равно 0. В вариантах реализации изобретения z3 равно 0. В вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой водород.

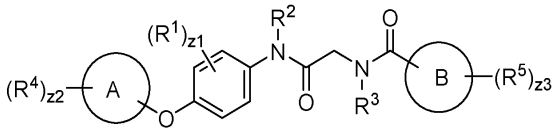
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



(IV).

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, кольцо A, кольцо B, z1, z2 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы (I) и (II).

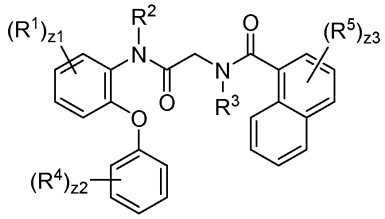
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



(V).

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, кольцо A, кольцо B, z1, z2 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы (I) и (II).

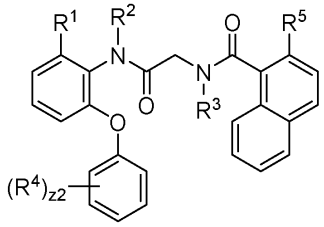
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, z1, z2 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V).

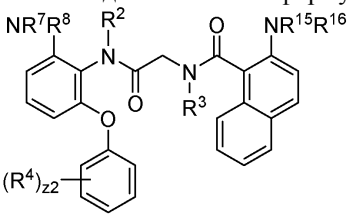
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



.

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 и z2 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V).

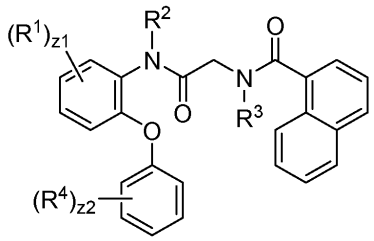
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



.

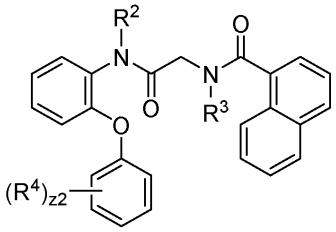
R^2, R^3, R^4, R^7, R^8, R^{15}, R^{16} и z2 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V).

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



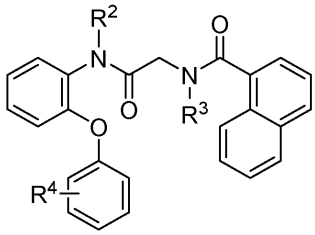
R^1, R^2, R^3, R^4, z1 и z2 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V).

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



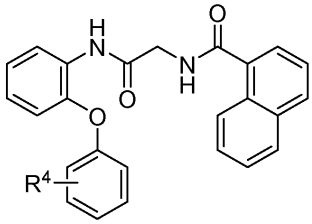
R^2, R^3, R^4 и z2 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V).

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



R^2, R^3 и R^4 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V).

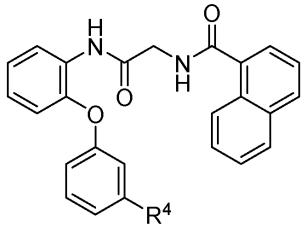
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



R^4 находится в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V). В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой OR^{14}. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой SR^{14}. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения

R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный трет-бутил.

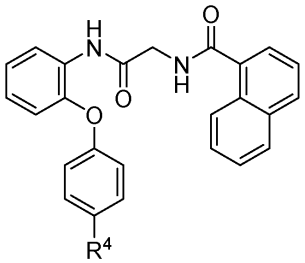
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



.

R^4 находится в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V). В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой OR^{14}. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой SR^{14}. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный трет-бутил.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу

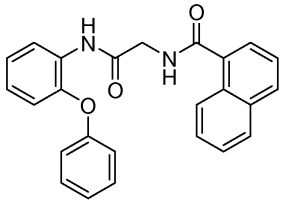


.

R^4 находится в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V). В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой OR^{14}. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой SR^{14}. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород или незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный этил.

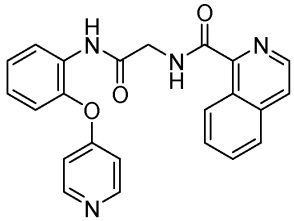
В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный пропил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой незамещенный трет-бутил.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



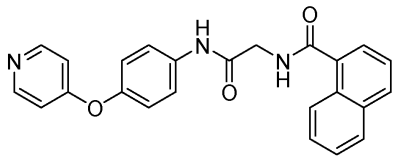
.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



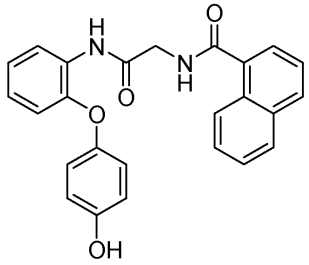
.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



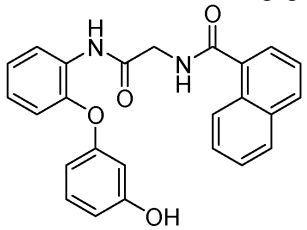
.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



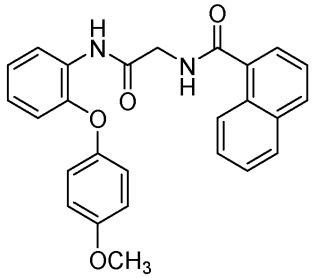
.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



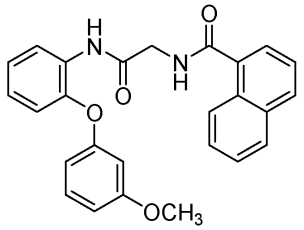
.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



.

В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^1_3, CHX^1_2, OCH_2X^1, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, R^{30}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{30}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{30}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{30}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{30}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{30}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^1 представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^1 представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, CHX^1_2, OCH_2X^1, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, R^{30}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{30}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{30}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{30}-замещенный

или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{30}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{30}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил).

R^{30} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{30}_3, CHX^{30}_2, CH_2X^{30}, OCH_2X^{30}, $OCHX^{30}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{30}_3, R^{31}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{31}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{31}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{31}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{31}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{31}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{30} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{30} представляет собой F.

R^{31} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{31}_3, CHX^{31}_2, CH_2X^{31}, OCH_2X^{31}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{31}_3, $OCHX^{31}_2$, R^{32}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{32}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{32}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{32}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{32}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{32}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{31} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{31} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^2 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^2_3, CHX^2_2, CH_2X^2, OCH_2X^2, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^2_3, $OCHX^2_2$, R^{33}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{33}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{33}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{33}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{33}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{33}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^2 представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^2 представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^2 независимо представляет собой галоген, CX^2_3, CHX^2_2, OCH_2X^2, CH_2X^2, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^2_3, $OCHX^2_2$, R^{33}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{33}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{33}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{33}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{33}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{33}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). В вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой водород.

R^{33} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{33}_3, CHX^{33}_2, CHX^{33}_2, OCH_2X^{33}, $OCHX^{33}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{33}_3, $OCHX^{33}_2$, R^{34}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{34}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{34}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{34}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{34}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{34}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный

гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{33} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{33} представляет собой F.

R^{34} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{34}_3, CHX^{34}_2, $CH_2X^{34}_2$, OCH_2X^{34}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{34}_3, $OCHX^{34}_2$, R^{35}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{35}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{35}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{35}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{35}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{35}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{34} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{34} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^3 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^3_3, CHX^3_2, CH_2X^3, OCH_2X^3, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^3_3, $OCHX^3_2$, R^{36}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{36}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{36}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{36}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{36}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{36}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^3 представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^3 представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^3 независимо представляет собой галоген, CX^3_3, CHX^3_2, CH_2X^3, $-OCH_2X^3$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^3_3, $OCHX^3_2$, R^{36}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{36}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{36}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{36}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{36}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{36}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). В вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой водород.

R^{36} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{36}_3, CHX^{36}_2, $-CH_2X^{36}$, OCH_2X^{36}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{36}_3, $OCHX^{36}_2$, R^{37}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{37}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{37}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{37}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{37}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{37}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{36} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{36} представляет собой F.

R^{37} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{37}_3, CHX^{37}_2, CH_2X^{37}, OCH_2X^{37}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{37}_3, $OCHX^{37}_2$, R^{38}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{38}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{38}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{38}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{38}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{38}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{37} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{37} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^4_3, CHX^4_2, CH_2X^4, OCH_2X^4, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, R^{39}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{39}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{39}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{39}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{39}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{39}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^4 представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^4 представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^4 независимо представляет собой галоген, CX^4_3, CHX^4_2, CH_2X^4, OCH_2X^4, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, R^{39}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{39}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{39}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{39}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{39}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{39}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил).

R^{39} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{39}_3, CHX^{39}_2, CH2X^{39}, OCH_2X^{39}, $OCHX^{39}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{39}_3, $OCHX^{39}_2$, R^{40}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{40}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{40}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{40}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{40}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{40}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{39} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{39} представляет собой F.

R^{40} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{40}_3, CHX^{40}_2, CH_2X^{40}, OCH_2X^{40}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{40}_3, $OCHX^{40}_2$, R^{41}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{41}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{41}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{41}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{41}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{41}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{40} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{40} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^5_3, CHX^5_2, $-CH_2X^5$, OCH_2X^5, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, R^{42}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{42}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{42}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{42}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{42}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{42}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^5 представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^5 представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^5 независимо представляет собой галоген, CX^5_3, CHX^5_2, $-CH_2X^5$, OCH_2X^5, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, R^{42}-замещенный или неза-

мещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{42}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{42}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{42}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{42}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{42}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил).

R^{42} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{42}_3, CHX^{42}_2, CH_2X^{42}, OCH_2X4^2, $OCHX^{42}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{42}_3, $OCHX^{42}_2$, R^{43}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{43}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{43}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{43}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{43}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{43}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{42} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{42} представляет собой F.

R^{43} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{43}_3, CHX^{43}_2, CH_2X^{43}, OCH_2X4^3, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{43}_3, $OCHX^{43}_2$, R^{44}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{44}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{44}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{44}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{44}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{44}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{43} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{43} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^7_3, CHX^7_2, CH_2X^7, OCH_2X^7, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^7_3, $OCHX^7_2$, R^{48}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{48}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{48}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{48}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{48}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{48}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^7 представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^7 представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^7 и R^8 заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием R^{48}-замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил) или R^{48}-замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил).

В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или

незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород или незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^7 независимо представляет собой водород, галоген, CX^7_3, $-CHX^7_2$, CH_2X^7, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^7 и R^8 заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила.

R^{48} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{48}_3, CHX^{48}_2, CH_2X^{48}, OCH_2X^{48}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^{48}_3, $OCHX^{48}_2$, R^{49}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{49}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{49}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{49}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{49}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{49}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{48} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{48} представляет собой F.

R^{49} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{49}_3, CHX^{49}_2, CH_2X^{49}, OCH_2X^{49}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^{49}_3, $OCHX^{49}_2$, R^{50}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{50}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{50}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{50}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{50}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{50}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{49} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{49} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^8_3, CHX^8_2, CH_2X^8, OCH_2X^8, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^8_3, $OCHX^8_2$, R^{51}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{51}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{51}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{51}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{51}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{51}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^8 представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^8 представляет собой F. В вариантах реализации изобретения X^7 представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^7 и R^8 заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием R^{51}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил) или R^{51}-замещенный или незамещен-

ный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил).

В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород или незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^8 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^8 независимо представляет собой водород, галоген, CX^8_3, $-CHX^8_2$, $-CH_2X^8$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^{51} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{51}_3, CHX^{51}_2, CH_2X^{51}, OCH_2X^{51}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{51}_3, $OCHX^{51}_2$, R^{52}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{52}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{52}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{52}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{52}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{52}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{51} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{51} представляет собой F.

R^{52} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{52}_3, CHX^{52}_2, CH_2X^{52}, OCH_2X^{52}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{52}_3, $OCHX^{52}_2$, R^{53}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{53}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{53}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{53}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{53}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{53}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{52} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{52} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^9 независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^9_3, CHX^9_2, CH_2X^9, OCH_2X^9, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^9_3, $OCHX^9_2$,

R^{54}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{54}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{54}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{54}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{54}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{54}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^9 представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^9 представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^9 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^9 независимо представляет собой водород, галоген, CX^9_3, $-CHX^9_2$, $-CH_2X^9$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^{54} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{54}_3, CHX^{54}_2, CH_2X^{54}, OCH_2X^{54}, $OCHX^{54}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{54}_3, $OCHX^{54}_2$, R^{55}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{55}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{55}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{55}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{55}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{55}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{54} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{54} представляет собой F.

R^{55} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{55}_3, CHX^{55}_2, CH_2X^{55}, OCH_2X^{55}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{55}_3, $OCHX^{55}_2$, R^{56}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{56}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{56}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{56}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{56}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{56}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{55} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{55} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^{10} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^{10}_3, CHX^{10}_2, CH_2X^{10}, OCH_2X^{10}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{10}_3, $OCHX^{10}_2$, R^{57}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{57}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{57}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{57}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{57}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{57}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{10} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{10} представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^{10} представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{10} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{10}_3, CHX^{10}_2, -CH2X^{10}, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^{57} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{57}_3, CHX^{57}_2, CH_2X^{57}, OCH_2X5^7, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{57}_3, $OCHX^{57}_2$, R^{58}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{58}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{58}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{58}-замещенный или незаме-

щенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{58}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{58}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{57} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{57} представляет собой F.

R^{58} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{58}_3, CHX^{58}_2, CH_2X^{58}, OCH_2X^{58}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{58}_3, $OCHX^{58}_2$, R^{59}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{59}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{59}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{59}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{59}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{59}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{58} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{58} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^{11} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^{11}_3, CHX^{11}_2, CH_2X^{11}, OCH_2X^{11}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{11}_3, $OCHX^{11}_2$, R^{60}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{60}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{60}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{60}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{60}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{60}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{11} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{11} представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием R^{60}-замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила) или R^{60}-замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила). В вариантах реализации изобретения R^{11} представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{11} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{11}_3 $-CHX^{11}_2$, $-CH_2X^{11}$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^{60} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{60}_3, CHX^{60}_2, CH_2X^{60}, OCH_2X^{60}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{60}_3, $OCHX^{60}_2$, R^{61}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{61}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{61}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{61}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{61}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{61}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{60} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{60} представляет собой F.

R^{61} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{61}_3, CHX^{61}_2, CH_2X^{61}, OCH_2X^{61}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{61}_3, $OCHX^{61}_2$, R^{62}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{62}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{62}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{62}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{62}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{62}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{61} представляет собой галоген. В вариантах реа-

лизации изобретения X^{61} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^{12} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^{12}_3, CHX^{12}_2, CH_2X^{12}, OCH_2X^{12}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{12}_3, $OCHX^{12}_2$, R^{63}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{63}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{63}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{63}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{63}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{63}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{12} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{12} представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием R^{63}-замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила) или R^{63}-замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила). В вариантах реализации изобретения R^{12} представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{12} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{12}_3, $-CHX^{12}_2$, -CH2X^{12}, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^{63} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{63}_3, CHX^{63}_2, CH_2X^{63}, OCH_2X^{63}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{63}_3, $OCHX^{63}_2$, R^{64}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{64}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{64}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{64}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{64}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{64}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{63} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{63} представляет собой F.

R^{64} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{64}_3, CHX^{64}_2, CH_2X^{64}, OCH_2X^{64}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{64}_3, $OCHX^{64}_2$, R^{65}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{65}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{65}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{65}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{65}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{65}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{64} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{64} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^{13} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^{13}_3, CHX^{13}_2, CH_2X^{13}, OCH_2X^{13}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{13}_3, $OCHX^{13}_2$, R^{66}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{66}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{66}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{66}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{66}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{66}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{13} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{13} представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^{13} представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{13} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{13}_3, $-CHX^{13}_2$, $-CH_2X^{13}$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный

циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^{66} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{66}_3, CHX^{66}_2, CH_2X^{66}, OCH_2X^{66}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{66}_3, $OCHX^{66}_2$, R^{67}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{67}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{67}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{67}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{67}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{67}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{66} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{66} представляет собой F.

R^{67} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{67}_3, CHX^{67}_2, CH_2X^{67}, OCH_2X^{67}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{67}_3, $OCHX^{67}_2$, R^{68}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{68}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{68}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{68}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{68}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{68}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{67} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{67} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^{14}_3, CHX^{14}_2, CH_2X^{14}, OCH_2X^{14}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{14}_3, $OCHX^{14}_2$, R^{69}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{69}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{69}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{69}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{69}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{69}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{14} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{14} представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^{14} представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{14} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{14}_3, $-CHX^{14}_2$, $-CH_2X^{14}$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^{69} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{69}_3, CHX^{69}_2, CH_2X^{69}, OCH_2X^{69}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{69}_3, $OCHX^{69}_2$, R^{70}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{70}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{70}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{70}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{70}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{70}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{69} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{69} представляет собой F.

R^{70} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{70}_3, CHX^{70}_2, CH_2X^{70}, OCH_2X^{70}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{70}_3, $OCHX^{70}_2$, R^{71}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{71}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{71}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{71}-замещенный или незаме-

щенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{71}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{71}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{70} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{70} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^{15}_3, CHX^{15}_2, $CH=X^{15}$, OCH_2X^{15}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{15}_3, $OCHX^{15}_2$, R^{72}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{72}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{72}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{72}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{72}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{72}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{15} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{15} представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием R^{72}-замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила) или R^{72}-замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила). В вариантах реализации изобретения R^{15} представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{15}_3, $-CHX^{15}_2$, $-CH_2X^{15}$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород или незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{15} независимо представляет собой незамещенный C_5-C_6-алкил.

R^{72} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{72}_3, CHX^{72}_2, CH_2X^{72}, OCH_2X^{72}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{72}_3, $OCHX^{72}_2$, R^{73}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{73}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{73}-замещенный или незамещенный циклоалкил

(например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{73}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{73}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{73}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{72} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{72} представляет собой F.

R^{73} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{73}_3, CHX^{73}_2, CH_2X^{73}, OCH_2X^{73}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{73}_3, $OCHX^{73}_2$, R^{74}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{74}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{74}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{74}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{74}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{74}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{73} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{73} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^{16}_3, CHX^{16}_2, CH_2X^{16}, OCH_2X^{16}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{16}_3, $OCHX^{16}_2$, R^{75}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{75}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{75}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{75}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{75}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{75}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{16} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{16} представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием R^{75}-замещенного или незамещенного гетероциклоалкила (например, 3-8-членного гетероциклоалкила, 4-8-членного гетероциклоалкила или 5-6-членного гетероциклоалкила) или R^{75}-замещенного или незамещенного гетероарила (например, 5-10-членного гетероарила, 5-9-членного гетероарила или 5-6-членного гетероарила). В вариантах реализации изобретения R^{16} представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{16}_3, $-CHX^{16}_2$, $-CH_2X^{16}$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород или незамещенный C_5-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незаме-

щенный C_2-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_5-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_2-C_3-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_4-C_6-алкил. В вариантах реализации изобретения R^{16} независимо представляет собой незамещенный C_5-C_6-алкил.

R^{75} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{75}_3, CHX^{75}_2, CH_2X^{75}, OCH_2X^{75}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{75}_3, $OCHX^{75}_2$, R^{76}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{76}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{76}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{76}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{76}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{76}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{75} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{75} представляет собой F.

R^{76} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{76}_3, CHX^{76}_2, CH_2X^{76}, OCH_2X^{76}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, -SO4H, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{76}_3, $OCHX^{76}_2$, R^{77}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{77}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{77}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{77}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил, или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{77}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{77}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{76} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{76} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^{17} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^{17}_3, CHX^{17}_2, CH_2X^{17}, OCH_2X^{17}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{17}_3, $OCHX^{17}_2$, R^{78}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{78}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{78}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{78}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{78}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{78}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил, или 5-6-членный гетероарил). X^{17} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{17} представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^{17} представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{17} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{17}_3, $-CHX^{17}_2$, $-CH_2X^{17}$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^{78} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{78}_3, CHX^{78}_2, CH_2X^{78}, OCH_2X^{78}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{78}_3, $OCHX^{78}_2$, R^{79}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{79}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{79}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{79}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{79}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{79}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{78} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{78} представляет собой F.

R^{79} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{79}_3, CHX^{79}_2, CH_2X^{79}, OCH_2X^{79}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2,

$-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{79}_3, $OCHX^{79}_2$, R^{80}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{80}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{80}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{80}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{80}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{80}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{79} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{79} представляет собой F.

В вариантах реализации изобретения R^{18} независимо представляет собой водород, оксо, галоген, CX^{18}_3, CHX^{18}_2, CH_2X^{18}, OCH_2X^{18}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{18}_3, $OCHX^{18}_2$, R^{81}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{81}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{81}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{81}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{81}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{81}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{18} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{18} представляет собой F. В вариантах реализации изобретения R^{18} представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^{18} независимо представляет собой водород, галоген, CX^{18}_3, $-CHX^{18}_2$, $-CH_2X^{18}$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил.

R^{81} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{81}_3, CHX^{81}_2, CH_2X^{81}, OCH_2X^{81}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{81}_3, $OCHX^{81}_2$, R^{82}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{82}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{82}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{82}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{82}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{82}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{81} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{81} представляет собой F.

R^{82} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{82}_3, CHX^{82}_2, CH_2X^{82}, OCH_2X^{82}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{82}_3, $OCHX^{82}_2$, R^{83}-замещенный или незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), R^{83}-замещенный или незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), R^{83}-замещенный или незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), R^{83}-замещенный или незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), R^{83}-замещенный или незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или R^{83}-замещенный или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил). X^{82} представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения X^{82} представляет собой F.

R^{32}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, R^{44}, R^{50}, R^{53}, R^{56}, R^{59}, R^{62}, R^{65}, R^{68}, R^{71}, R^{74}, R^{77}, R^{80} и R^{83} независимо представляют собой водород, оксо, галоген, CF_3, CHF_2, CH_2F, OCH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, CCl_3, $CHCl_2$, CH_2Cl, OCH_2Cl, $OCCl_3$, $OCHCl_2$, CBr_3, $CHBr_2$, CH_2Br, OCH_2Br, $OCBr_3$, $OCHBr_2$, CI_3, CHI_2, CH_2I, OCH_2I, OCI_3, $OCHI_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C6-арил), или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил

или 5-6-членный гетероарил). В вариантах реализации изобретения R^{32}, R^{35}, R^{38}, R^{41}, R^{44}, R^{50}, R^{53}, R^{56}, R^{59}, R^{62}, R^{65}, R^{68}, R^{71}, R^{74}, R^{77}, R^{80} и R^{83} независимо представляют собой оксо, галоген, CF_3, CHF_2, CH_2F, OCH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, CCl_3, $CHCl_2$, CH_2Cl, OCH_2Cl, $OCCl_3$, $OCHCl_2$, CBr_3, $CHBr_2$, CH_2Br, OCH_2Br, $OCBr_3$, $OCHBr_2$, CI_3, CHI_2, CH_2I, OCH_2I, OCI_3, $OCHI_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, незамещенный алкил (например, C_1-C_8-алкил, C_1-C_6-алкил или C_1-C_4-алкил), незамещенный гетероалкил (например, 2-10-членный гетероалкил, 2-8-членный гетероалкил, 4-8-членный гетероалкил, 2-6-членный гетероалкил или 2-4-членный гетероалкил), незамещенный циклоалкил (например, C_3-C_8-циклоалкил, C_4-C_8-циклоалкил или C_5-C_6-циклоалкил), незамещенный гетероциклоалкил (например, 3-8-членный гетероциклоалкил, 4-8-членный гетероциклоалкил или 5-6-членный гетероциклоалкил), незамещенный арил (например, C_6-C_{10}-арил или C_6-арил) или незамещенный гетероарил (например, 5-10-членный гетероарил, 5-9-членный гетероарил или 5-6-членный гетероарил).

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

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение, описанное в данном документе, может включать множество случаев R^1, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} и/или другие переменные. В таких вариантах реализации изобретения каждая переменная может необязательно быть различной и быть соответствующим образом обозначена, чтобы различать каждую группу для большей ясности. Например, где каждый R^1, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18} и/или R^{19} является разным, которые могут быть названы, например, как $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{1.5}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$,

$R^{5.1}$, $R^{5.2}$, $R^{5.3}$, $R^{5.4}$, $R^{5.5}$, $R^{5.6}$, $R^{5.7}$, $R^{7.1}$, $R^{7.2}$, $R^{7.3}$, $R^{7.4}$, $R^{7.5}$, $R^{7.6}$, $R^{7.7}$, $R^{7.8}$, $R^{7.9}$, $R^{7.10}$, $R^{7.11}$, $R^{7.12}$, $R^{7.13}$, $R^{7.14}$, $R^{7.15}$, $R^{7.16}$, $R^{7.17}$, $R^{7.18}$, $R^{7.19}$, $R^{7.20}$, $R^{7.21}$, $R^{7.22}$, $R^{7.23}$, $R^{7.24}$, $R^{7.25}$, $R^{7.26}$, $R^{7.27}$, $R^{7.28}$, $R^{7.29}$, $R^{7.30}$, $R^{7.31}$, $R^{7.32}$, $R^{7.33}$, $R^{7.34}$, $R^{7.35}$, $R^{7.36}$, $R^{7.37}$, $R^{7.38}$, $R^{7.39}$, $R^{7.40}$, $R^{7.41}$, $R^{7.42}$, $R^{8.1}$, $R^{8.2}$, $R^{8.3}$, $R^{8.4}$, $R^{8.5}$, $R^{8.6}$, $R^{8.7}$, $R^{8.8}$, $R^{8.9}$, $R^{8.10}$, $R^{8.11}$, $R^{8.12}$, $R^{8.13}$, $R^{8.14}$, $R^{8.15}$, $R^{8.16}$, $R^{8.17}$, $R^{8.18}$, $R^{8.19}$, $R^{8.20}$, $R^{8.21}$, $R^{8.22}$, $R^{8.23}$, $R^{8.24}$, $R^{8.25}$, $R^{8.26}$, $R^{8.27}$, $R^{8.28}$, $R^{8.29}$, $R^{8.30}$, $R^{8.31}$, $R^{8.32}$, $R^{8.33}$, $R^{8.34}$, $R^{8.35}$, $R^{8.36}$, $R^{8.37}$, $R^{8.38}$, $R^{8.39}$, $R^{8.40}$, $R^{8.41}$, $R^{8.42}$, $R^{9.1}$, $R^{9.2}$, $R^{9.3}$, $R^{9.4}$, $R^{9.5}$, $R^{9.6}$, $R^{9.7}$, $R^{9.8}$, $R^{9.9}$, $R^{9.10}$, $R^{9.11}$, $R^{9.12}$, $R^{9.13}$, $R^{9.14}$, $R^{9.15}$, $R^{9.16}$, $R^{9.17}$, $R^{9.18}$, $R^{9.19}$, $R^{9.20}$, $R^{9.21}$, $R^{9.22}$, $R^{9.23}$, $R^{9.24}$, $R^{9.25}$, $R^{9.26}$, $R^{9.27}$, $R^{9.28}$, $R^{9.29}$, $R^{9.30}$, $R^{9.31}$, $R^{9.32}$, $R^{9.33}$, $R^{9.34}$, $R^{9.35}$, $R^{9.36}$, $R^{9.37}$, $R^{9.38}$, $R^{9.39}$, $R^{9.40}$, $R^{9.41}$, $R^{9.42}$, $R^{10.1}$, $R^{10.2}$, $R^{10.3}$, $R^{10.4}$, $R^{10.5}$, $R^{10.6}$, $R^{10.7}$, $R^{10.8}$, $R^{10.9}$, $R^{10.10}$, $R^{10.11}$, $R^{10.12}$, $R^{10.13}$, $R^{10.14}$, $R^{10.15}$, $R^{10.16}$, $R^{10.17}$, $R^{10.18}$, $R^{10.19}$, $R^{10.20}$, $R^{10.21}$, $R^{10.22}$, $R^{10.23}$, $R^{10.24}$, $R^{10.25}$, $R^{10.26}$, $R^{10.27}$, $R^{10.28}$, $R^{10.29}$, $R^{10.30}$, $R^{10.31}$, $R^{10.32}$, $R^{10.33}$, $R^{10.34}$, $R^{10.35}$, $R^{10.36}$, $R^{10.37}$, $R^{10.38}$, $R^{10.39}$, $R^{10.40}$, $R^{10.41}$, $R^{10.42}$, $R^{11.1}$, $R^{11.2}$, $R^{11.3}$, $R^{11.4}$, $R^{11.5}$, $R^{11.6}$, $R^{11.7}$, $R^{11.8}$, $R^{11.9}$, $R^{11.10}$, $R^{11.11}$, $R^{11.12}$, $R^{11.13}$, $R^{11.14}$, $R^{11.15}$, $R^{11.16}$, $R^{11.17}$, $R^{11.18}$, $R^{11.19}$, $R^{11.20}$, $R^{11.21}$, $R^{11.22}$, $R^{11.23}$, $R^{11.24}$, $R^{11.25}$, $R^{11.26}$, $R^{11.27}$, $R^{11.28}$, $R^{11.29}$, $R^{11.30}$, $R^{11.31}$, $R^{11.32}$, $R^{11.33}$, $R^{11.34}$, $R^{11.35}$, $R^{11.36}$, $R^{11.37}$, $R^{11.38}$, $R^{11.39}$, $R^{11.40}$, $R^{11.41}$, $R^{11.42}$, $R^{12.1}$, $R^{12.2}$, $R^{12.3}$, $R^{12.4}$, $R^{12.5}$, $R^{12.6}$, $R^{12.7}$, $R^{12.8}$, $R^{12.9}$, $R^{12.10}$, $R^{12.11}$, $R^{12.12}$, $R^{12.13}$, $R^{12.14}$, $R^{12.15}$, $R^{12.16}$, $R^{12.17}$, $R^{12.18}$, $R^{12.19}$, $R^{12.20}$, $R^{12.21}$, $R^{12.22}$, $R^{12.23}$, $R^{12.24}$, $R^{12.25}$, $R^{12.26}$, $R^{12.27}$, $R^{12.28}$, $R^{12.29}$, $R^{12.30}$, $R^{12.31}$, $R^{12.32}$, $R^{12.33}$, $R^{12.34}$, $R^{12.35}$, $R^{12.36}$, $R^{12.37}$, $R^{12.38}$, $R^{12.39}$, $R^{12.40}$, $R^{12.41}$, $R^{12.42}$, $R^{13.1}$, $R^{13.2}$, $R^{13.3}$, $R^{13.4}$, $R^{13.5}$, $R^{13.6}$, $R^{13.7}$, $R^{13.8}$, $R^{13.9}$, $R^{13.10}$, $R^{13.11}$, $R^{13.12}$, $R^{13.13}$, $R^{13.14}$, $R^{13.15}$, $R^{13.16}$, $R^{13.17}$, $R^{13.18}$, $R^{13.19}$, $R^{13.20}$, $R^{13.21}$, $R^{13.22}$, $R^{13.23}$, $R^{13.24}$, $R^{13.25}$, $R^{13.26}$, $R^{13.27}$, $R^{13.28}$, $R^{13.29}$, $R^{13.30}$, $R^{13.31}$, $R^{13.32}$, $R^{13.33}$, $R^{13.34}$, $R^{13.35}$, $R^{13.36}$, $R^{13.37}$, $R^{13.38}$, $R^{13.39}$, $R^{13.40}$, $R^{13.41}$, $R^{13.42}$, $R^{14.1}$, $R^{14.2}$, $R^{14.3}$, $R^{14.4}$, $R^{14.5}$, $R^{14.6}$, $R^{14.7}$, $R^{14.8}$, $R^{14.9}$, $R^{14.10}$, $R^{14.11}$, $R^{14.12}$, $R^{14.13}$, $R^{14.14}$, $R^{14.15}$, $R^{14.16}$, $R^{14.17}$, $R^{14.18}$, $R^{14.19}$, $R^{14.20}$, $R^{14.21}$, $R^{14.22}$, $R^{14.23}$, $R^{14.24}$, $R^{14.25}$, $R^{14.26}$, $R^{14.27}$, $R^{14.28}$, $R^{14.29}$, $R^{14.30}$,

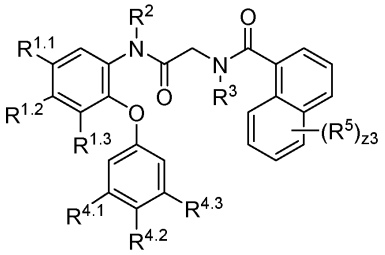
$R^{14.31}$, $R^{14.32}$, $R^{14.33}$, $R^{14.34}$, $R^{14.35}$, $R^{14.36}$, $R^{14.37}$, $R^{14.38}$, $R^{14.39}$, $R^{14.40}$, $R^{14.41}$, $R^{14.42}$, $R^{15.1}$, $R^{15.2}$, $R^{15.3}$, $R^{15.4}$, $R^{15.5}$, $R^{15.6}$, $R^{15.7}$, $R^{15.8}$, $R^{15.9}$, $R^{15.10}$, $R^{15.11}$, $R^{15.12}$, $R^{15.13}$, $R^{15.14}$, $R^{15.15}$, $R^{15.16}$, $R^{15.17}$, $R^{15.18}$, $R^{15.19}$, $R^{15.20}$, $R^{15.21}$, $R^{15.22}$, $R^{15.23}$, $R^{15.24}$, $R^{15.25}$, $R^{15.26}$, $R^{15.27}$, $R^{15.28}$, $R^{15.29}$, $R^{15.30}$, $R^{15.31}$, $R^{15.32}$, $R^{15.33}$, $R^{15.34}$, $R^{15.35}$, $R^{15.36}$, $R^{15.37}$, $R^{15.38}$, $R^{15.39}$, $R^{15.40}$, $R^{15.41}$, $R^{15.42}$, $R^{16.1}$, $R^{16.2}$, $R^{16.3}$, $R^{16.4}$, $R^{16.5}$, $R^{16.6}$, $R^{16.7}$, $R^{16.8}$, $R^{16.9}$, $R^{16.10}$, $R^{16.11}$, $R^{16.12}$, $R^{16.13}$, $R^{16.14}$, $R^{16.15}$, $R^{16.16}$, $R^{16.17}$, $R^{16.18}$, $R^{16.19}$, $R^{16.20}$, $R^{16.21}$, $R^{16.22}$, $R^{16.23}$, $R^{16.24}$, $R^{16.25}$, $R^{16.26}$, $R^{16.27}$, $R^{16.28}$, $R^{16.29}$, $R^{16.30}$, $R^{16.31}$, $R^{16.32}$, $R^{16.33}$, $R^{16.34}$, $R^{16.35}$, $R^{16.36}$, $R^{16.37}$, $R^{16.38}$, $R^{16.39}$, $R^{16.40}$, $R^{16.41}$, $R^{16.42}$, $R^{17.1}$, $R^{17.2}$, $R^{17.3}$, $R^{17.4}$, $R^{17.5}$, $R^{17.6}$, $R^{17.7}$, $R^{17.8}$, $R^{17.9}$, $R^{17.10}$, $R^{17.11}$, $R^{17.12}$, $R^{17.13}$, $R^{17.14}$, $R^{17.15}$, $R^{17.16}$, $R^{17.17}$, $R^{17.18}$, $R^{17.19}$, $R^{17.20}$, $R^{17.21}$, $R^{17.22}$, $R^{17.23}$, $R^{17.24}$, $R^{17.25}$, $R^{17.26}$, $R^{17.27}$, $R^{17.28}$, $R^{17.29}$, $R^{17.30}$, $R^{17.31}$, $R^{17.32}$, $R^{17.33}$, $R^{17.34}$, $R^{17.35}$, $R^{17.36}$, $R^{17.37}$, $R^{17.38}$, $R^{17.39}$, $R^{17.40}$, $R^{17.41}$, $R^{17.42}$, $R^{18.1}$, $R^{18.2}$, $R^{18.3}$, $R^{18.4}$, $R^{18.5}$, $R^{18.6}$, $R^{18.7}$, $R^{18.8}$, $R^{18.9}$, $R^{18.10}$, $R^{18.11}$, $R^{18.12}$, $R^{18.13}$, $R^{18.14}$, $R^{18.15}$, $R^{18.16}$, $R^{18.17}$, $R^{18.18}$, $R^{18.19}$, $R^{18.20}$, $R^{18.21}$, $R^{18.22}$, $R^{18.23}$, $R^{18.24}$, $R^{18.25}$, $R^{18.26}$, $R^{18.27}$, $R^{18.28}$, $R^{18.29}$, $R^{18.30}$, $R^{18.31}$, $R^{18.32}$, $R^{18.33}$, $R^{18.34}$, $R^{18.35}$, $R^{18.36}$, $R^{18.37}$, $R^{18.38}$, $R^{18.39}$, $R^{18.40}$, $R^{18.41}$, $R^{18.42}$,

соответственно, где под определением R^1 подразумевают $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{1.5}$; R^4 подразумевают $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$; R^5 подразумевают $R^{5.1}$, $R^{5.2}$, $R^{5.3}$, $R^{5.4}$, $R^{5.5}$, $R^{5.6}$, $R^{5.7}$; R^7 подразумевают $R^{7.1}$, $R^{7.2}$, $R^{7.3}$, $R^{7.4}$, $R^{7.5}$, $R^{7.6}$, $R^{7.7}$, $R^{7.8}$, $R^{7.9}$, $R^{7.10}$, $R^{7.11}$, $R^{7.12}$, $R^{7.13}$, $R^{7.14}$, $R^{7.15}$, $R^{7.16}$, $R^{7.17}$, $R^{7.18}$, $R^{7.19}$, $R^{7.20}$, $R^{7.21}$, $R^{7.22}$, $R^{7.23}$, $R^{7.24}$, $R^{7.25}$, $R^{7.26}$, $R^{7.27}$, $R^{7.28}$, $R^{7.29}$, $R^{7.30}$, $R^{7.31}$, $R^{7.32}$, $R^{7.33}$, $R^{7.34}$, $R^{7.35}$, $R^{7.36}$, $R^{7.37}$, $R^{7.38}$, $R^{7.39}$, $R^{7.40}$, $R^{7.41}$, $R^{7.42}$; R^8 подразумевают $R^{8.1}$, $R^{8.2}$, $R^{8.3}$, $R^{8.4}$, $R^{8.5}$, $R^{8.6}$, $R^{8.7}$, $R^{8.8}$, $R^{8.9}$, $R^{8.10}$, $R^{8.11}$, $R^{8.12}$, $R^{8.13}$, $R^{8.14}$, $R^{8.15}$, $R^{8.16}$, $R^{8.17}$, $R^{8.18}$, $R^{8.19}$, $R^{8.20}$, $R^{8.21}$, $R^{8.22}$, $R^{8.23}$, $R^{8.24}$, $R^{8.25}$, $R^{8.26}$, $R^{8.27}$, $R^{8.28}$, $R^{8.29}$, $R^{8.30}$, $R^{8.31}$, $R^{8.32}$, $R^{8.33}$, $R^{8.34}$, $R^{8.35}$, $R^{8.36}$, $R^{8.37}$, $R^{8.38}$, $R^{8.39}$, $R^{8.40}$, $R^{8.41}$, $R^{8.42}$; R^9 подразумевают $R^{9.1}$, $R^{9.2}$, $R^{9.3}$, $R^{9.4}$, $R^{9.5}$, $R^{9.6}$, $R^{9.7}$, $R^{9.8}$, $R^{9.9}$, $R^{9.10}$, $R^{9.11}$, $R^{9.12}$, $R^{9.13}$, $R^{9.14}$, $R^{9.15}$, $R^{9.16}$, $R^{9.17}$, $R^{9.18}$, $R^{9.19}$, $R^{9.20}$, $R^{9.21}$, $R^{9.22}$, $R^{9.23}$, $R^{9.24}$, $R^{9.25}$, $R^{9.26}$, $R^{9.27}$, $R^{9.28}$, $R^{9.29}$, $R^{9.30}$, $R^{9.31}$, $R^{9.32}$, $R^{9.33}$, $R^{9.34}$, $R^{9.35}$, $R^{9.36}$, $R^{9.37}$, $R^{9.38}$, $R^{9.39}$, $R^{9.40}$, $R^{9.41}$, $R^{9.42}$; R^{10} подразумевают $R^{10.1}$, $R^{10.2}$, $R^{10.3}$, $R^{10.4}$, $R^{10.5}$, $R^{10.6}$, $R^{10.7}$, $R^{10.8}$, $R^{10.9}$, $R^{10.10}$, $R^{10.11}$, $R^{10.12}$, $R^{10.13}$, $R^{10.14}$, $R^{10.15}$, $R^{10.16}$, $R^{10.17}$, $R^{10.18}$, $R^{10.19}$, $R^{10.20}$, $R^{10.21}$, $R^{10.22}$, $R^{10.23}$, $R^{10.24}$, $R^{10.25}$, $R^{10.26}$, $R^{10.27}$, $R^{10.28}$, $R^{10.29}$, $R^{10.30}$, $R^{10.31}$, $R^{10.32}$, $R^{10.33}$, $R^{10.34}$, $R^{10.35}$, $R^{10.36}$, $R^{10.37}$, $R^{10.38}$, $R^{10.39}$, $R^{10.40}$, $R^{10.41}$, $R^{10.42}$; R^{11} подразумевают $R^{11.1}$, $R^{11.2}$, $R^{11.3}$, $R^{11.4}$, $R^{11.5}$, $R^{11.6}$, $R^{11.7}$, $R^{11.8}$, $R^{11.9}$, $R^{11.10}$, $R^{11.11}$, $R^{11.12}$, $R^{11.13}$, $R^{11.14}$, $R^{11.15}$, $R^{11.16}$, $R^{11.17}$, $R^{11.18}$, $R^{11.19}$, $R^{11.20}$, $R^{11.21}$, $R^{11.22}$, $R^{11.23}$, $R^{11.24}$, $R^{11.25}$, $R^{11.26}$, $R^{11.27}$, $R^{11.28}$, $R^{11.29}$, $R^{11.30}$, $R^{11.31}$, $R^{11.32}$, $R^{11.33}$, $R^{11.34}$, $R^{11.35}$, $R^{11.36}$, $R^{11.37}$, $R^{11.38}$, $R^{11.39}$, $R^{11.40}$, $R^{11.41}$, $R^{11.42}$; R^{12} подразумевают $R^{12.1}$, $R^{12.2}$, $R^{12.3}$, $R^{12.4}$, $R^{12.5}$, $R^{12.6}$, $R^{12.7}$,

$R^{12.8}$, $R^{12.9}$, $R^{12.10}$, $R^{12.11}$, $R^{12.12}$, $R^{12.13}$, $R^{12.14}$, $R^{12.15}$, $R^{12.16}$, $R^{12.17}$, $R^{12.18}$, $R^{12.19}$, $R^{12.20}$, $R^{12.21}$, $R^{12.22}$, $R^{12.23}$, $R^{12.24}$, $R^{12.25}$, $R^{12.26}$, $R^{12.27}$, $R^{12.28}$, $R^{12.29}$, $R^{12.30}$, $R^{12.31}$, $R^{12.32}$, $R^{12.33}$, $R^{12.34}$, $R^{12.35}$, $R^{12.36}$, $R^{12.37}$, $R^{12.38}$, $R^{12.39}$, $R^{12.40}$, $R^{12.41}$, $R^{12.42}$; R^{13} подразумевают $R^{13.1}$, $R^{13.2}$, $R^{13.3}$, $R^{13.4}$, $R^{13.5}$, $R^{13.6}$, $R^{13.7}$, $R^{13.8}$, $R^{13.9}$, $R^{13.10}$, $R^{13.11}$, $R^{13.12}$, $R^{13.13}$, $R^{13.14}$, $R^{13.15}$, $R^{13.16}$, $R^{13.17}$, $R^{13.18}$, $R^{13.19}$, $R^{13.20}$, $R^{13.21}$, $R^{13.22}$, $R^{13.23}$, $R^{13.24}$, $R^{13.25}$, $R^{13.26}$, $R^{13.27}$, $R^{13.28}$, $R^{13.29}$, $R^{13.30}$, $R^{13.31}$, $R^{13.32}$, $R^{13.33}$, $R^{13.34}$, $R^{13.35}$, $R^{13.36}$, $R^{13.37}$, $R^{13.38}$, $R^{13.39}$, $R^{13.40}$, $R^{13.41}$, $R^{13.42}$; R^{14} подразумевают $R^{14.1}$, $R^{14.2}$, $R^{14.3}$, $R^{14.4}$, $R^{14.5}$, $R^{14.6}$, $R^{14.7}$, $R^{14.8}$, $R^{14.9}$, $R^{14.10}$, $R^{14.11}$, $R^{14.12}$, $R^{14.13}$, $R^{14.14}$, $R^{14.15}$, $R^{14.16}$, $R^{14.17}$, $R^{14.18}$, $R^{14.19}$, $R^{14.20}$, $R^{14.21}$, $R^{14.22}$, $R^{14.23}$, $R^{14.24}$, $R^{14.25}$, $R^{14.26}$, $R^{14.27}$, $R^{14.28}$, $R^{14.29}$, $R^{14.30}$, $R^{14.31}$, $R^{14.32}$, $R^{14.33}$, $R^{14.34}$, $R^{14.35}$, $R^{14.36}$, $R^{14.37}$, $R^{14.38}$, $R^{14.39}$, $R^{14.40}$, $R^{14.41}$, $R^{14.42}$; R^{15} подразумевают $R^{15.1}$, $R^{15.2}$, $R^{15.3}$, $R^{15.4}$, $R^{15.5}$, $R^{15.6}$, $R^{15.7}$, $R^{15.8}$, $R^{15.9}$, $R^{15.10}$, $R^{15.11}$, $R^{15.12}$, $R^{15.13}$, $R^{15.14}$, $R^{15.15}$, $R^{15.16}$, $R^{15.17}$, $R^{15.18}$, $R^{15.19}$, $R^{15.20}$, $R^{15.21}$, $R^{15.22}$, $R^{15.23}$, $R^{15.24}$, $R^{15.25}$, $R^{15.26}$, $R^{15.27}$, $R^{15.28}$, $R^{15.29}$, $R^{15.30}$, $R^{15.31}$, $R^{15.32}$, $R^{15.33}$, $R^{15.34}$, $R^{15.35}$, $R^{15.36}$, $R^{15.37}$, $R^{15.38}$, $R^{15.39}$, $R^{15.40}$, $R^{15.41}$, $R^{15.42}$; R^{16} подразумевают $R^{16.1}$, $R^{16.2}$, $R^{16.3}$, $R^{16.4}$, $R^{16.5}$, $R^{16.6}$, $R^{16.7}$, $R^{16.8}$, $R^{16.9}$, $R^{16.10}$, $R^{16.11}$, $R^{16.12}$, $R^{16.13}$, $R^{16.14}$, $R^{16.15}$, $R^{16.16}$, $R^{16.17}$, $R^{16.18}$, $R^{16.19}$, $R^{16.20}$, $R^{16.21}$, $R^{16.22}$, $R^{16.23}$, $R^{16.24}$, $R^{16.25}$, $R^{16.26}$, $R^{16.27}$, $R^{16.28}$, $R^{16.29}$, $R^{16.30}$, $R^{16.31}$, $R^{16.32}$, $R^{16.33}$, $R^{16.34}$, $R^{16.35}$, $R^{16.36}$, $R^{16.37}$, $R^{16.38}$, $R^{16.39}$, $R^{16.40}$, $R^{16.41}$, $R^{16.42}$; R^{17} подразумевают $R^{17.1}$, $R^{17.2}$, $R^{17.3}$, $R^{17.4}$, $R^{17.5}$, $R^{17.6}$, $R^{17.7}$, $R^{17.8}$, $R^{17.9}$, $R^{17.10}$, $R^{17.11}$, $R^{17.12}$, $R^{17.13}$, $R^{17.14}$, $R^{17.15}$, $R^{17.16}$, $R^{17.17}$, $R^{17.18}$, $R^{17.19}$, $R^{17.20}$, $R^{17.21}$, $R^{17.22}$, $R^{17.23}$, $R^{17.24}$, $R^{17.25}$, $R^{17.26}$, $R^{17.27}$, $R^{17.28}$, $R^{17.29}$, $R^{17.30}$, $R^{17.31}$, $R^{17.32}$, $R^{17.33}$, $R^{17.34}$, $R^{17.35}$, $R^{17.36}$, $R^{17.37}$, $R^{17.38}$, $R^{17.39}$, $R^{17.40}$, $R^{17.41}$, $R^{17.42}$; и/или R^{18} подразумевают $R^{18.1}$, $R^{18.2}$, $R^{18.3}$, $R^{18.4}$, $R^{18.5}$, $R^{18.6}$, $R^{18.7}$, $R^{18.8}$, $R^{18.9}$, $R^{18.10}$, $R^{18.11}$, $R^{18.12}$, $R^{18.13}$, $R^{18.14}$, $R^{18.15}$, $R^{18.16}$, $R^{18.17}$, $R^{18.18}$, $R^{18.19}$, $R^{18.20}$, $R^{18.21}$, $R^{18.22}$, $R^{18.23}$, $R^{18.24}$, $R^{18.25}$, $R^{18.26}$, $R^{18.27}$, $R^{18.28}$, $R^{18.29}$, $R^{18.30}$, $R^{18.31}$, $R^{18.32}$, $R^{18.33}$, $R^{18.34}$, $R^{18.35}$, $R^{18.36}$, $R^{18.37}$, $R^{18.38}$, $R^{18.39}$, $R^{18.40}$, $R^{18.41}$, $R^{18.42}$.

Переменные, используемые в определении R^1, R^4, R^5, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19} и/или другие переменные, которые появляются в множественных случаях и различны, могут аналогичным образом быть обозначены соответствующим образом, чтобы различать каждую группу для большей ясности. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение представляет собой соединение, описанное в данном документе (например, в аспекте, варианте реализации изобретения, примере, формуле изобретения, таблице, схеме, чертеже или фигуре).

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу

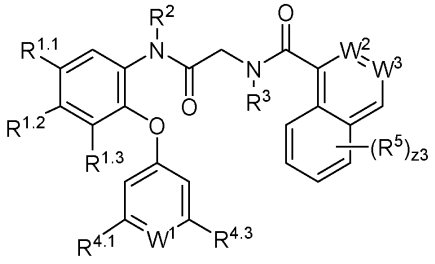


(VI).

R^2, R^3, R^5 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V). $R^{1.1}$, $R^{1.2}$ и $R^{1.3}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^1 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$ и $R^{4.3}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^4 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. В варианте реализации изобретения, z3 равно 0. В вариантах реализации изобретения один или большее количество $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, R^2 и/или R^3

представляют собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$, $R^{1.2}$ и/или $R^{1.3}$ представляют собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.2}$ и/или $R^{4.3}$ представляют собой водород. В вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой водород, $R^{4.2}$ представляет собой -OH и $R^{4.3}$ представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой водород, $R^{4.2}$ представляет собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой -OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой водород, $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метокси и $R^{4.3}$ представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой водород, $R^{4.2}$ представляет собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метокси. Следует понимать, что R^5 представляет собой/представляют собой заместитель, положение которого не закреплено при каком-то одном конкретном атоме, и могут быть расположены на каждом или обоих кольцах.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу

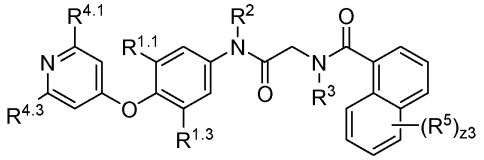


(VII)

R^2, R^3, R^5 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V). Следует понимать, что R^5 представляет собой/представляют собой заместитель, положение которого не закреплено при каком-то одном конкретном атоме, и могут быть расположены на каждом или обоих кольцах. $R^{1.1}$, $R^{1.2}$ и $R^{1.3}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^1 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^4 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения.

W^1 представляет собой N или C($R^{4.2}$). W^2 представляет собой N или C($R^{5.1}$). W^3 представляет собой N или C($R^{5.2}$). $R^{5.1}$ и $R^{5.2}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^5 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. $R^{4.2}$ независимо представляет собой фрагмент R^4 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой C($R^{4.2}$). В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой C($R^{5.1}$). В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой C($R^{5.2}$). В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой CH. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой CH. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой CH.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



(VIII).

R^2, R^3, R^5 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V). Следует понимать, что R^5 представляет собой/представляют собой заместитель, положение которого не закреплено при каком-то одном конкретном атоме и могут быть расположены на каждом или обоих кольцах. $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^1 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^4 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения.

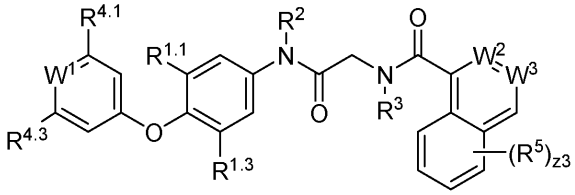
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу

(IX).

R^2, R^3, R^5 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V). Следует понимать, что R^5 представляет собой/представляют собой заместитель, положение которого не закреплено при каком-то одном конкретном атоме, и могут быть расположены на каждом или обоих кольцах. $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^1 в соответст-

вии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$ и $R^{4.3}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^4 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



(X).

R^2, R^3, R^5 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V). Следует понимать, что R^5 представляет собой/представляют собой заместитель, положение которого не закреплено при каком-то одном конкретном атоме, и могут быть расположены на каждом или обоих кольцах. $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^1 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^4 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения.

W^1 представляет собой N или $C(R^{4.2})$. W^2 представляет собой N или $C(R^{5.1})$. W^3 представляет собой N или $C(R^{5.2})$. $R^{5.1}$ и $R^{5.2}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^5 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. $R^{4.2}$ независимо представляет собой фрагмент R^4 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой $C(R^{4.2})$. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой $C(R^{5.1})$. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой $C(R^{5.2})$. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой CH. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой CH. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой CH.

В вариантах реализации изобретения соединений формулы от (VI) до (X), R^2 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения соединений формулы от (VI) до (X), R^3 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения соединений формулы от (VI) до (X), R^2 и R^3 представляют собой водород.

В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $-CHF_2$. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $-CH_2F$. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой OCF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой $OCHF_2$. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой OCH_2F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой SH. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный 4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой замещенный 5-6 членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения

$R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ независимо представляет собой водород.

В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $-CHF_2$. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $-CH_2F$. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой OCF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой $OCHF_2$. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой OCH_2F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой SH. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 3-6 членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный 2-4 членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой замещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный 4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ независимо представляет собой водород.

В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой $-CHF_2$. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой $-CH_2F$. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой OCF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой $OCHF_2$. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой OCH_2F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой SH. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещен-

ный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный 4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой замещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R_{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ независимо представляет собой водород.

В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой -CHF_2. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой -CH_2F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой OCF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой $OCHF_2$. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой OCH_2F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой SH. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный 4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой замещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный C_3-C_6-циклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный фенил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ независимо представляет собой водород.

В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетеро-

алкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой -SH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ независимо представляет собой незамещенный пропокси.

В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой -SH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ независимо представляет собой незамещенный пропокси.

В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой -SH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ незави-

симо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ независимо представляет собой незамещенный пропокси.

В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой -SH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ независимо представляет собой незамещенный пропокси.

В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4 членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой -SH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ независимо представляет собой незамещенный пропокси.

В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо

представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой -SH. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.1}$ независимо представляет собой незамещенный пропокси.

В вариантах реализации изобретения R^{5-2} независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой незамещенный этил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой -SH. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой незамещенный изопропил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой незамещенный трет-бутил. В вариантах реализации изобретения $R^{5.2}$ независимо представляет собой незамещенный пропокси.

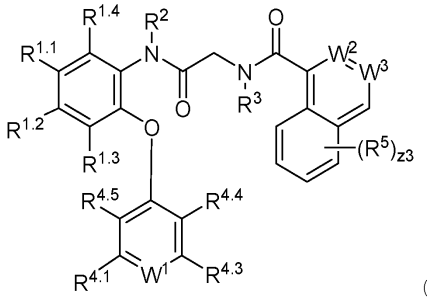
В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой C($R^{4.2}$). В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой C($R^{5.1}$). В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой C($R^{5.2}$). В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой C(H). В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой C(H). В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой C(H).

В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой замещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой галогензамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой замещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.3}$ представляют собой галогензамещенный C_1-C_2-алкил.

В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -I. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -F. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -Br. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой -Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой CF_3. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой NH_2. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой незамещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой замещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой галоген замещенный C_1-C_4-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой незамещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой замещенный C_1-C_2-алкил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ и $R^{4.3}$ представляют собой галоген замещен-

ный C_1-C_2-алкил.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу

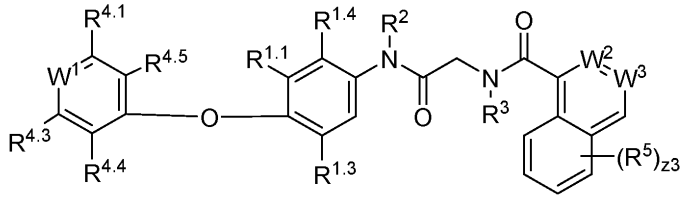


(XI)

R^2, R^3, R^5 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (V). $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^1 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в варианты реализации изобретения. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и/или $R^{1.4}$ представляют собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, и/или $R^{4.5}$ представляют собой водород. В вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.1}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.2}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$, $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.3}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород и $R^{1.4}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.1}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.2}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$, $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.3}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород и $R^{1.4}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.1}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.2}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$, $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.3}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.2}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород и $R^{1.4}$ представляет собой F. W^1 представляет собой N или $C(R^{4.2})$. W^2 представляет собой N или $C(R^{5.1})$. W^3 представляет собой N или $C(R^{5.2})$. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой $C(R^{4.2})$. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой $C(R^{5.1})$. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой $C(R^{5.2})$. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой CH. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой CH. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой CH. $R^{5.1}$ и $R^{5.2}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^5 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в варианты реализации изобретения. В варианте реализации изобретения z3 равно 0. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^4 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в варианты реализации изобретения. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород и $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации

изобретения $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород и $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.1}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.2}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.4}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород и $R^{4.5}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.1}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.2}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и R^{4-5} представляют собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.4}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород и $R^{4.5}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород и $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения один или большее количество $R^{1.1}$, $R^{1.2}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^2 и/или R^3 представляют собой водород. Следует понимать, что R^5 представляет собой/представляют собой заместитель, положение которого не закреплено при каком-то одном конкретном атоме и могут быть расположены на каждом или обоих кольцах.

В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



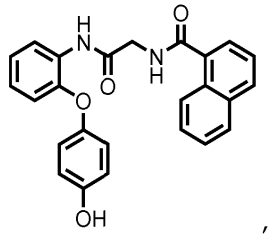
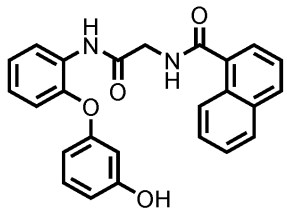
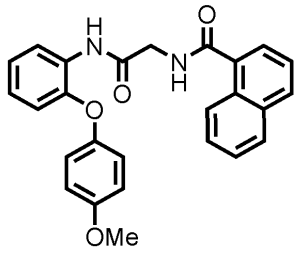
(XII).

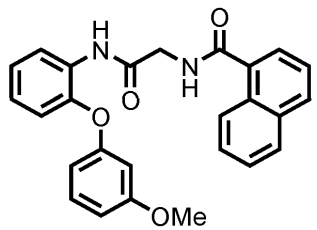
$R^{1.1}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, R^2, R^3, $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^5, W^1, W^2, W^3 и z3 находятся в соответствии с описанием в данном документе, включая соединения формулы от (I) до (XI). Следует понимать, что R^5 представляет собой/представляют собой заместитель, положение которого не закреплено при каком-то одном конкретном атоме, и могут быть расположены на каждом или обоих кольцах. $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^1 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^4 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$, $R^{1.3}$ и/или $R^{1.4}$ представляют собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и/или $R^{4.5}$ представляют собой водород. В вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения R^3 представляет собой водород. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ представляет собой Cl. В вариантах реализа-

ции изобретения $R^{1.3}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.4}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.1}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.3}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород и $R^{1.4}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.1}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.3}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород и $R^{1.4}$ представляет собой Cl. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.1}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.1}$ и $R^{1.4}$ представляют собой водород и $R^{1.3}$ представляет собой F. В вариантах реализации изобретения $R^{1.3}$ и $R^{1.1}$ представляют собой водород и $R^{1.4}$ представляет собой F. W^1 представляет собой N или $C(R^{4.2})$. W^2 представляет собой N или $C(R^{5.1})$. W^3 представляет собой N или $C(R^{5.2})$. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой N. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой $C(R^{4.2})$. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой $C(R^{5.1})$. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой $C(R^{5.2})$. В вариантах реализации изобретения W^1 представляет собой CH. В вариантах реализации изобретения W^2 представляет собой CH. В вариантах реализации изобретения W^3 представляет собой CH. $R^{5.1}$ и $R^{5.2}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^5 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. В варианте реализации изобретения, z3 равно 0. $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$, каждый независимо, представляют собой фрагмент R^4 в соответствии с описанием в данном документе, включенном в вариантах реализации изобретения. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород и $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород и $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный этокси. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.1}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.2}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.4}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород и $R^{4.5}$ представляет собой OH. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.1}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.2}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.4}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют со-

бой водород и $R^{4.5}$ представляет собой галоген. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.1}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.1}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.2}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.1}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.3}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.1}$ и $R^{4.5}$ представляют собой водород и $R^{4.4}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$ и $R^{4.1}$ представляют собой водород и $R^{4.5}$ представляет собой незамещенный метил. В вариантах реализации изобретения один или большее количество $R^{1.1}$, $R^{1.3}$, $R^{1.4}$, $R^{4.1}$, $R^{4.2}$, $R^{4.3}$, $R^{4.4}$, $R^{4.5}$, R^2 и/или R^3 представляют собой водород. Следует понимать, что R^5 представляет собой/представляют собой заместитель, положение которого не закреплено при каком-то одном конкретном атоме и могут быть расположены на каждом или обоих кольцах.

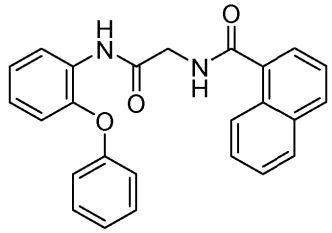
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу


,

,


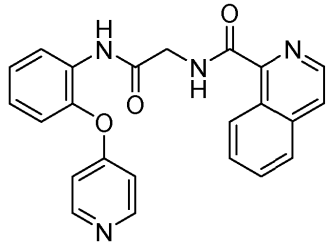
или


.

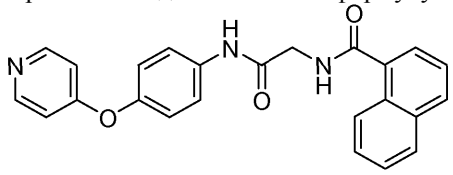
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу



В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу

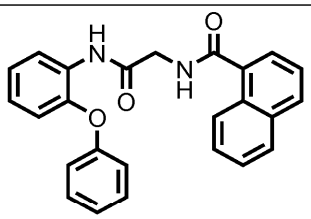
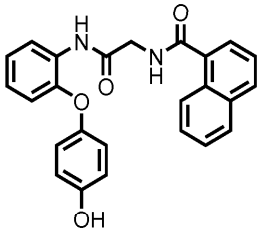
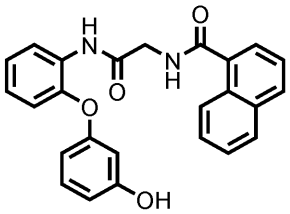
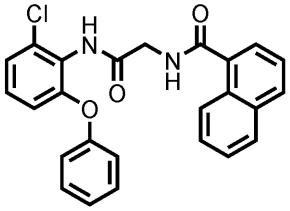
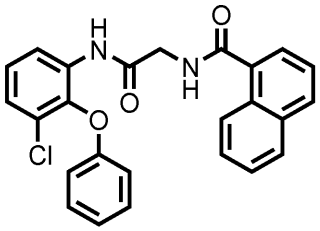

.

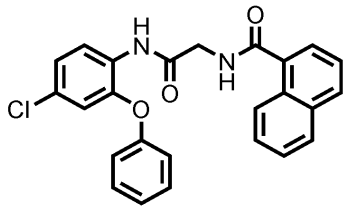
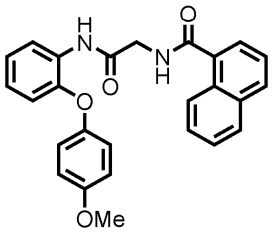
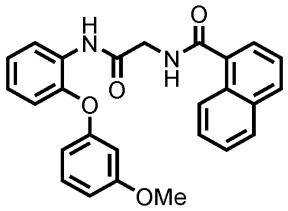
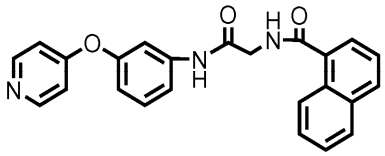
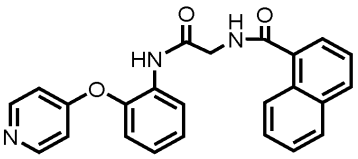
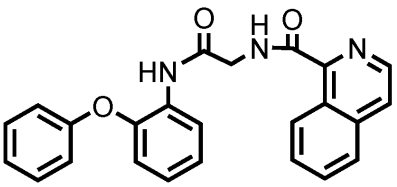
В вариантах реализации изобретения соединение имеет формулу

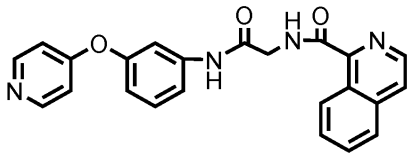
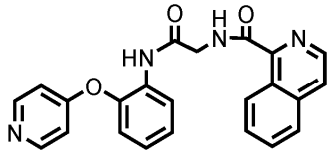
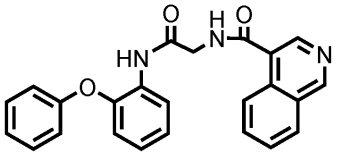
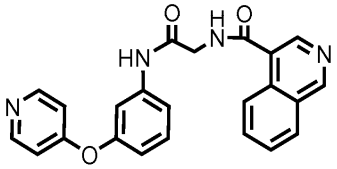
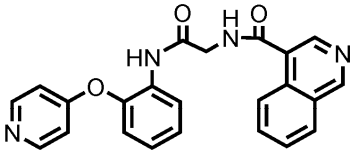
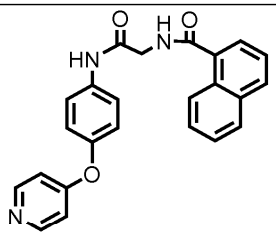
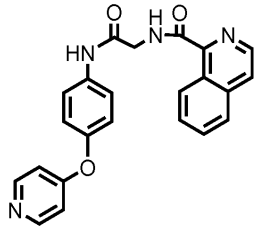
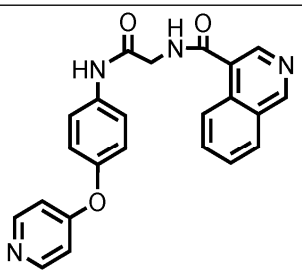

.

Примеры соединений формулы (I), (II), (III), (IV) и (V) приведены в таблице ниже.

Таблица 1

ID соединения	Структуры
AOH1160	
PCNA1	
PCNA2	
PCNA3	
PCNA3A	

PCNA4	
PCNA6	
PCNA7/AOH1996	
#1161	
#1162	
#1165	

#1166	
#1167	
#1175	
#1176	
#1177	
#1178	
AOH1179	
AOH1180	

В вариантах реализации изобретения соединение связывает междоменную соединяющую петлю PCNA (например, петлю, включающую аминокислоты, соответствующие от M121 до Y133 PCNA человека). В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой в последовательности, соответствующей от M121 до Y133 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывает аминокислоту в последовательности. соответствующей от L126 до Y133 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с множеством аминокислот в последовательности, соответствующей от M121 до Y133 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения со-

единение связывает множество аминокислот в последовательности, соответствующей от L126 до Y133 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой от M121 до Y133 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой от L126 до Y133 в PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с множеством аминокислот от M121 до Y133 в PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с множеством аминокислот от L126 до Y133 в PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей L126 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей G127 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей I128 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей P129 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей E130 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей Q131 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей E132 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей Y133 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей D41 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей S42 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей S43 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей H44 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей V45 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с аминокислотой, соответствующей P234 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с L126 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с G127 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с I128 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с P129 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с E130 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с Q131 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с E132 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с Y133 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с D41 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с S42 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с S43 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с H44 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с V45 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с P234 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения соединение конкурирует с T3 с PCNA за связывание с PCNA. В вариантах реализации изобретения соединение конкурирует с p21 (CDKN1A) с PCNA за связывание с PCNA. В вариантах реализации изобретения соединение конкурирует с ДНК-полимеразой 5 с PCNA за связывание с PCNA. В вариантах реализации изобретения соединение конкурирует с флэп-эндонуклеазой 1 (FEN1) с PCNA за связывание с PCNA. В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует связывание T3 с PCNA. В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует p21 (CDKN1A) связывание с PCNA. В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует связывание ДНК-полимеразы 5 с PCNA. В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует связывание флэп-эндонуклеазы 1 (FEN1) с PCNA. В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует связывание PIP-box содержащего белка (например, PIP box включает последовательностей из восьми аминокислот QXX-(гидрофобная аминокислота)-XX-(кислая аминокислота)-(кислая аминокислота), X независимо представляет собой любую аминокислоту) с PCNA. В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует репликацию ДНК. В вариантах реализации изобретения соединение уменьшает репликацию ДНК (например, относительно отсутствия соединения или относительно контроля). В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует репарацию ДНК. В вариантах реализации изобретения соединение уменьшает репарацию ДНК (например, относительно отсутствия соединения или относительно контроля). В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует клеточный рост (например, клетки рака). В вариантах реализации изобретения соединение уменьшает клеточный рост (например, клетки рака) (например, относительно отсутствия соединения или относительно контроля). В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует пролиферацию клеток (например, раковой клетки). В вариантах реализации изобретения соединение уменьшает клеточную пролиферацию (например, клетки рака) (например, относительно отсутствия соединения или относительно контроля). В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует клеточное выживание. В вариантах реализации изобретения соединение уменьшает клеточное выживание (например, относительно отсутствия соединения или относительно контроля). В вариантах реализации изобретения соединение связывается кислой формой PCNA (например, caPCNA, форма, имеющая кислотную изоэлектрическую точку). В вариантах реализации изобретения соединение не связывается с основной формой PCNA (например, nmPCNA, форма, имеющая кажущуюся основную изоэлектрическую точку). В вариантах реализации изобретения соединение связывается с кислой формой

PCNA (например, caPCNA, форма, имеющая кислотную изоэлектрическую точку) более сильно, чем с основной формой PCNA (например, nmPCNA, форма, имеющая кажущуюся основную изоэлектрическую точку) (например, около 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 10000 или 100000-кратно). В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует гомологическую рекомбинацию. В вариантах реализации изобретения соединение уменьшает гомологическую рекомбинацию (например, относительно отсутствия соединения или относительно контроля). В вариантах реализации изобретения соединение вызывает арест клеточного цикла. В вариантах реализации изобретения соединение увеличивает арест клеточного цикла. В вариантах реализации изобретения соединение замедляет рост опухоли. В вариантах реализации изобретения соединение уменьшает рост опухоли. В вариантах реализации изобретения соединение вызывает апоптоз. В вариантах реализации изобретения соединение вызывает апоптоз раковых клеток. В вариантах реализации изобретения соединение вызывает апоптоз раковых клеток в большей степени, чем здоровых клеток одного и того же типа клеток (например, около 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 10000 или более 100000-кратно). В вариантах реализации изобретения соединение вызывает апоптоз раковых клеток в большей степени, чем здоровые клетки одного и того же типа клеток (например, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 10000 или более 100000-кратно). В вариантах реализации изобретения соединение вызывает гибель клеток раковых клеток при более низкой концентрации соединений, чем для здоровых клеток (например, в IC_{50} равной по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000 или ниже 10000-кратно). В вариантах реализации изобретения соединение увеличивает арест S-фазы. В вариантах реализации изобретения соединение увеличивает арест G2-фазы. В вариантах реализации изобретения соединение увеличивает уровень двухцепочечного разрыва. В вариантах реализации изобретения соединение ингибирует репарацию ДНК (например, относительно отсутствия соединения или относительно контроля). В вариантах реализации изобретения соединение не уменьшает негомологичное соединение концов. В вариантах реализации изобретения соединение не ингибирует негомологичное соединение концов. В вариантах реализации изобретения соединение не активирует рецептор тиреоидных гормонов. В вариантах реализации изобретения соединение увеличивает соединение повышает активность каспазы-3. В вариантах реализации изобретения соединение увеличивает соединение повышает активность каспазы-9.

В вариантах реализации изобретения соединение связывается с PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным с более сильной аффиностью, чем с аналогичным PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным с более сильной аффиностью, чем с аналогичным PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным липидом, чем с аналогичным PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным липидом. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным липидом, чем с аналогичным PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным липидом. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным сахаром, чем с аналогичным PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным сахаром. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным сахаром, чем с аналогичным PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным сахаром. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным аминокислотой, чем с аналогичным PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным аминокислотой. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным аминокислотой, чем с аналогичным PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным аминокислотой. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным нуклеиновым основанием, чем с аналогичным PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным нуклеиновым основанием. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным нуклеиновым основанием, чем с аналогичным PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным нуклеиновым основанием. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффино-

стью с PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным фосфатом, чем с аналогичным PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным фосфатом. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным фосфатом, чем с аналогичным PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным фосфатом. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным ацетилом, чем с аналогичным PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным ацетилом. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным ацетилом, чем с аналогичным PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным ацетилом. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является фосфорилированным, чем с аналогичным PCNA белком, который не является фосфорилированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является фосфорилированным, чем с аналогичным PCNA белком, который является фосфорилированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является алкилированным (например, метилированным), чем с аналогичным PCNA белком, который не является алкилированным (например, метилированным). В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является алкилированным (например, метилированным), чем с аналогичным PCNA белком, который является алкилированным (например, метилированным). В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является рибозилированным, чем с аналогичным PCNA белком, который не является рибозилированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является рибозилированным, чем с аналогичным PCNA белком, который является рибозилированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA, который является ацетилированным, чем с аналогичным PCNA белком, который не является ацетилированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является ацетилированным, чем с аналогичным PCNA, который является ацетилированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является гликозилированным, чем с аналогичным PCNA белком, который не является гликозилированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является гликозилированным, чем с аналогичным PCNA белком, который является гликозилированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является липидированным, чем с аналогичным PCNA белком, который не является липидированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является липидированным, чем с аналогичным PCNA белком, который является липидированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является поли(АДФ)рибозилированным, чем с аналогичным PCNA белком, который не является поли(АДФ)рибозилированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является поли(АДФ)рибозилированным, чем с аналогичным PCNA белком, который является поли(АДФ)рибозилированным. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным метиловым эфиром в кислой аминокислоте, чем с аналогичным PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным метиловым эфиром в кислой аминокислоте. В вариантах реализации изобретения соединение связывается с более сильной аффиностью с PCNA белком, который не является посттрансляционно модифицированным метиловым эфиром в кислой аминокислоте, чем с аналогичным PCNA белком, который является посттрансляционно модифицированным метиловым эфиром в кислой аминокислоте. В вариантах реализации изобретения посттрансляционная модификация находится на аминокислоте в последовательности, соответствующей от M121 до Y133 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения посттрансляционная модификация находится на аминокислоте в последовательности, соответствующей от L126 до Y133 PCNA человека. В вариантах реализации изобретения увеличение или уменьшение (например, в связывании или в активности или уровне белка или функции, как описано в данном документе выше), связанное с соединением, описанным в данном документе, сравнивается с контролем (например, идентичным экспериментом или условиями, за исключением отсутствия соединения, описанного в данном документе).

В вариантах реализации изобретения соединение (например, описанное в данном документе) имеет время полужизни по меньшей мере 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 2, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190,

200, 210, 20, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990 или 1000 ч. В вариантах реализации изобретения соединение (например, описанное в данном документе) имеет время полужизни около 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 2, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 20, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990 или 1000 ч. В вариантах реализации изобретения соединение (например, описанное в данном документе) имеет время полужизни 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 2, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 20, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 310, 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 390, 400, 410, 420, 430, 440, 450, 460, 470, 480, 490, 500, 510, 520, 530, 540, 550, 560, 570, 580, 590, 600, 610, 620, 630, 640, 650, 660, 670, 680, 690, 700, 710, 720, 730, 740, 750, 760, 770, 780, 790, 800, 810, 820, 830, 840, 850, 860, 870, 880, 890, 900, 910, 920, 930, 940, 950, 960, 970, 980, 990 или 1000 ч. В вариантах реализации изобретения время полужизни представляет собой время полужизни в плазме. В вариантах реализации изобретения время полужизни представляет собой время полужизни в ткани. В вариантах реализации изобретения время полужизни представляет собой время полужизни в клетке. В вариантах реализации изобретения время полужизни представляет собой время полужизни в крови.

В вариантах реализации изобретения соединение представляет собой соединение, описанное в данном документе, в том числе в аспекте, варианте реализации изобретения, таблице, фигуре, примере, схеме или формуле изобретения.

С. Фармацевтические композиции.

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый эксципиент и соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, описанные в данном документе, включая варианты реализации изобретения.

Фармацевтические композиции, предложенныые в данном изобретении, включают композиции, в которых активный ингредиент (например, соединение, описанное в данном документе) содержится в терапевтически эффективном количестве, т.е. в количестве, эффективном для достижения целевого назначения. Фактическое количество, эффективное для конкретного применения, будет зависеть, помимо прочего, от патологического состояния, которое лечат. При введении по способам лечения заболевания такие композиции будут содержать количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого результата, например, ингибирования клеточной пролиферации. Определение терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению хорошо соответствует возможностям специалистов в данной области техники, особенно в свете подробного описания в данном документе. В вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция может включать второй агент. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой противораковое средство. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой химиотерапевтическое средство. В вариантах реализации изобретения второй агент включен в терапевтически эффективном количестве. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения рака головного мозга. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения нейробластомы. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения глиобластомы. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения рака центральной нервной системы (ЦНС). В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения рака симпатической нервной системы (SNS). В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения рака надпочечников. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения рака нейрона в области шеи, груди, живота или таза. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения обонятельной эстезионейроэпителиомы. В вариантах реализации изобретения второй агент включает стволовые клетки (например, костный мозг или гемопоэтические стволовые клетки). В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой 13-цис-ретиноевую кислоту. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой ГМКСФ. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой ИЛ-2. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой соединение на основе платины (например, противораковое средство). В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой цисплатин. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой карбоплатин. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой оксалиплатин. В вариан-

тах реализации изобретения второй агент представляет собой ДНК-повреждающий агент или цитотоксическое средство, применяющееся в рутинной клинической практике. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой алкилирующий агент. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой циклофосфамид. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой ифосфамид. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой мелфалан. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой ингибитор топоизомеразы II. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой этопозид. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой антрациклиновый антибиотик. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой доксорубицин. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой алкалоид барвинка. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой винкристин. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой топотекан. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой иринотекан.

Для получения фармацевтических композиций из соединений по данному изобретению фармацевтически приемлемые носители могут быть как твердыми, так и жидкими. Препараты в твердой форме включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, крахмальные капсулы, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или большее количество веществ, которые также могут действовать как разбавители, ароматизаторы, связующие, консерванты, дезинтегрирующие таблетки вещества или инкапсулирующий материал.

В порошках носитель представляет собой тонкоизмельченное твердое вещество в смеси с тонкоизмельченным активным компонентом (например, соединение, представленное в данном документе). В таблетках активный компонент смешивают с носителем, который обладает необходимыми свойствами связывания в подходящих пропорциях и уплотняется в форме и желаемом размере. Порошки и таблетки предпочтительно содержат от 5 до 70% активного соединения.

Пригодные твердые эксципиенты включают, но не ограничиваются ими, карбонат магния; стеарат магния; тальк; пектин; декстрин; крахмал; трагакант; низкоплавкий воск; кокосовое масло; углеводы; сахара, включая, но не ограничиваясь ими, лактозу, сахарозу, маннит или сорбит, крахмал из кукурузы, пшеницы, риса, картофеля или других растений; целлюлозу, такую как метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза или натрийкарбоксиметилцеллюлоза; и камеди, включая арабик и трагакант; а также белки, включая, но не ограничиваясь ими, желатин и коллаген. При желании можно добавлять дезинтегрирующие или солюбилизирующие агенты, такие как сшитый поливинилпирролидон, агар, альгиновая кислота или ее соль, такие как альгинат натрия.

Сердцевины драже обеспечивают пригодными покрытиями, такими как концентрированные растворы сахара, которые могут также содержать гуммиарабик, тальк, поливинилпирролидон, гель карбополa, полиэтиленгликоль и/или диоксид титана, растворы лака и пригодные органические растворители или смеси растворителей. Красители или пигменты могут быть добавлены к таблеткам или драже для идентификации продукта или для характеристики количества активного соединения (т.е. дозировки). Фармацевтические препараты по данному изобретению также могут быть использованы перорально с использованием, например, твердых желатиновых капсул, а также мягких герметичных капсул из желатина и такого покрытия, как глицерин или сорбит.

Для приготовления суппозиториев низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масла какао, сначала расплавляют и затем, как при перемешивании, гомогенно диспергируют в нем активный компонент. Затем расплавленную гомогенную смесь выливают в формы удобного размера, оставляют охлаждаться и тем самым затвердевать.

Препараты в жидкой форме включают растворы, суспензии и эмульсии, например растворы воды или воды/пропиренгликоля. Для парентеральной инъекции жидкие препараты могут быть приготовлены в виде раствора в водном растворе полиэтиленгликоля.

Когда парентеральное применение является необходимым или желаемым, особенно пригодными добавками для соединений по данному изобретению являются инъекционными, стерильными растворами, предпочтительно масляными или водными растворами, а также суспензиями, эмульсиями или имплантатами, включая суппозитории. В частности, носители для парентерального введения включают водные растворы декстрозы, физраствора, чистой воды, этанола, глицерина, пропиренгликоля, арахисового масла, кунжутного масла, полиоксиэтилен-блок-сополимеров и т.п. Ампулы являются удобными однократными дозами. Соединения по данному изобретению также можно вводить в липосомы или вводить через трансдермальные насосы или пластыри. Фармацевтические добавки, пригодные для использования в данном изобретении, хорошо известны специалистам в данной области техники и описаны, например, в Pharmaceutical Sciences (17-е изд.., Mack Pub. Co., Истон, Пенсильвания) и WO 96/05309, руководство обоих из них включены в данный документ посредством ссылки.

Водные растворы, пригодные для перорального применения, могут быть получены путем растворения активного компонента (например, соединения, описанного в данном документе, включая варианты реализации изобретения, примеры, соединения табл. 1) в воде и добавления подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей по желанию. Водные суспензии, пригодные для перорального применения, могут быть получены диспергированием тонкоизмельченного активного компо-

нента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические смолы, смолы, метилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакант камеди и камедь акации и диспергирующие или смачивающие агенты, такие как природный фосфатид (например, лецитин), продукт конденсации алкиленоксида с жирной кислотой (например, полиоксиэтиленстеарат), продукт конденсации этиленоксида с длинноцепочечным алифатическим спиртом (например, гептадекаэтиленоксицетанол), продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и гексита (например, полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат) или продукт конденсации этиленоксида с частичным сложным эфиром, полученным из жирной кислоты и ангидрида гексита (например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат). Водная суспензия также может содержать один или большее количество консервантов, таких как этил или н-пропил п-гидроксибензоат, один или большее количество агентов красителей, один или большее количество ароматизаторов и один или большее количество подсластителей, таких как сахароза, аспартам или сахарин. Содержание препаратов можно регулировать для достижения нужной осмолярности.

Также включены препараты в твердой форме, которые должны быть преобразованы незадолго до использования в жидкие препараты для перорального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Данные препараты могут содержать, помимо активного компонента, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и натуральные подсластители, диспергаторы, загустители, солюбилизирующие агенты и т.п.

Масляные суспензии могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подслащивающие агенты могут быть добавлены для обеспечения приемлемого перорального препарата, такого как глицерин, сорбит или сахароза. Данные препараты могут быть сохранены добавлением антиоксиданта, такого как аскорбиновая кислота. В качестве примера масла для инъекционного масла см. Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281:93-102, 1997. Фармацевтические композиции по данному изобретению также могут находиться в виде эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может являться растительным маслом или минеральным маслом, описанным выше, или их смесью. Подходящие эмульгаторы включают природные смолы, такие как камедь акации и камедь трагакант, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как лецитин сои, сложные эфиры или частичные сложные эфиры, полученные из ангидридов жирных кислот и гексита, такие как моноолеат сорбитана и продукты конденсации данных частичных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как моноолеат полиоксиэтиленсорбитана. Эмульсия может также содержать подсластители и ароматизаторы, как препаратов в виде сиропа и эликсира. Такие препараты могут также содержать смягчитель, консервант или краситель.

Соединения по данному изобретению могут вводить отдельно или совместно пациенту. Совместное введение означает одновременное или последовательное введение соединений индивидуально или в комбинации (более одного соединения). Таким образом, препараты можно также комбинировать, при желании, с другими активными веществами (например, для снижения метаболической деградации).

В вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция дополнительно включает противораковое средство. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой соединение на основе платины. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой цисплатин. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой оксалиплатин. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой карбоплатин. В вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция включает соединение, описанное в данном документе, и второй агент, например противораковое средство (например, цисплатин, оксалиплатин, или карбоплатин). В вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция дополнительно включает 13-цис-ретиноевую кислоту.

Соединения по данному изобретению могут быть получены и введены в широком диапазоне пероральных, парентеральных и местных лекарственных форм. Пероральные препараты включают таблетки, пилюли, порошок, драже, капсулы, жидкости, пастилки, крахмальные капсулы, гели, сиропы, суспензии, суспензии и т.д., пригодные для приема внутрь пациента. Соединения по данному изобретению также можно вводить инъекцией, т.е. внутривенно, внутримышечно, внутрикожно, подкожно, интрадуоденально или внутрибрюшинно. Кроме того, соединения, описанные в данном документе, могут вводить путем ингаляции, например интраназально. Кроме того, соединения по данному изобретению можно вводить трансдермально. Также предполагается, что для введения соединений по данному изобретению можно применять несколько путей введения (например, внутримышечно, перорально, трансдермально). Соответственно, в данном изобретении также предложены фармацевтические композиции, содержащие фармацевтически приемлемый эксципиент и одно или большее количество соединений по данному изобретению.

Фармацевтический препарат предпочтительно находится в единичной лекарственной форме. В такой форме препарат подразделяют на единичные дозы, содержащие соответствующие количества активного компонента. Единичная дозированная форма может представлять собой упакованный препарат, пакет, содержащий дискретные количества препарата, такие как пакетированные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, единичная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, крахмал или пастилку или может представлять собой соответствующее количество

любого из них в упакованной форме.

Количество активного компонента в препарате с единичной дозой может варьироваться или регулироваться от 0,1 до 10000 мг, более типично от 1,0 до 1000 мг, наиболее типично от 10 до 500 мг, в зависимости от конкретного применения и эффективности активного компонента. Количество активного соединения также может быть определено в мг/кг, в пределах от около 0,1 до 500 мг/кг. Например, активное соединение можно вводить в количестве 30 мг/кг. Композиция может, при желании, также содержать другие совместимые терапевтические агенты.

Некоторые соединения могут иметь ограниченную растворимость в воде и поэтому могут потребовать поверхностно-активного вещества или другого подходящего сорастворителя в композиции. Такие сорастворители включают Полисорбат 20, 60 и 80; Плюроник F-68, F-84 и P-103; циклодекстрин; полиоксил 35 касторовое масло или другие агенты, известные специалистам в данной области техники. Такие сорастворители обычно используют на уровне от около 0,01 до около 2 мас.%.

Вязкость, превышающая вязкость простых водных растворов, может быть желательной для уменьшения изменчивости при дозировании препаратов, для уменьшения физического разделения компонентов суспензии или эмульсии препарата и/или в других целях для улучшения препарата. Такие вяжущие строительные агенты включают, например, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, хондроитинсульфат и их соли, гиалуроновую кислоту и их соли, комбинации вышеуказанного и другие агенты, известные специалистам в данной области техники. Такие агенты обычно используют на уровне от около 0,01 до около 2 мас.%. Определение приемлемых количеств любого из вышеуказанных адъювантов легко определяется специалистом в данной области техники.

Соотношение между токсичностью и терапевтическим эффектом для конкретного соединения является его терапевтическим показателем и может быть выражено, как отношение между LD_{50} (количество соединения летальным у 50% популяции) и ED_{50} (количество соединения, эффективное для 50% популяции). Предпочтительными являются соединения с высокими терапевтическими показателями. Данные терапевтического индекса, полученные при исследованиях клеточных культур и/или исследованиях на животных, могут быть использованы при формулировании диапазона доз для применения у людей. Дозировка таких соединений предпочтительно находится в диапазоне концентраций в плазме, которые включают ED_{50} с небольшой токсичностью или ее отсутствием. Доза может варьироваться в пределах данного диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и применяемого способа введения. См., например, Fingl et al., In: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Ch. 1, p. l, 1975. Точный препарат, способ введения и дозировка могут быть выбраны индивидуально взятым врачом с учетом состояния пациента и конкретного способа, в котором применяют соединение.

D. Способы лечения.

В одном аспекте предложен способ лечения рака, включающий введение соединения, описанного в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту. В вариантах реализации изобретения способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения. В вариантах реализации изобретения рак связан с повышенным уровнем caPCNA по сравнению с контролем (например, доброкачественных клеток). В вариантах реализации изобретения рак включает с себя раковые клетки. В вариантах реализации изобретения раковые клетки связаны с повышенным уровнем caPCNA по сравнению с контролем (например, доброкачественных клеток). В вариантах реализации изобретения соотношение caPCNA:nmPCNA увеличено по сравнению с контролем. В вариантах реализации изобретения рак экспрессирует caPCNA. В вариантах реализации изобретения рак экспрессирует повышенный уровень caPCNA по сравнению с контролем (например, доброкачественными клетками).

В вариантах реализации изобретения раковые клетки, связанные с повышенным уровнем caPCNA, представляют собой рак шейки матки, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак желудка, рак яичников, рак груди, рак легких, рак матки или карциному из эпителия протоков in situ (DCIS).

Соединения, описанные в данном документе, являются пригодными, помимо прочего, в способах лечения рака. Такие способы включают введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества описанного в данном документе соединения, включая варианты реализации изобретения и их фармацевтически приемлемые соли. В вариантах реализации изобретения соединение выбирают из таблицы, описанной в данном документе (например, табл. 1, 3). В вариантах реализации изобретения выбирают из табл. 1. В вариантах реализации изобретения выбирают из табл. 3.

В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой метастатический рак. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак груди. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой метастатический рак груди. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак головного мозга. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой глиобластому. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой астроцитому. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой глиому. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак поджелудочной железы. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой лимфому. В вариантах реализации изобре-

тения рак представляет собой хронический лимфоидный лейкоз (CLL). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой неходжкинскую лимфому. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак кожи. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой плоскоклеточную карциному. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой Т лимфотрофический лейкоз. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой меланому. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой злокачественную меланому. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак легких. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак толстой кишки. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак предстательной железы. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак яичников. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой лейкоз. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак почки. В вариантах реализации изобретения рак может представлять собой рак предстательной железы, щитовидной железы, эндокринной системы, мозга, груди, шейки матки, толстой кишки, головы и шеи, печень, почки, легких, немелкоклеточный рак легкого, меланому, мезотелиому, яичника, саркому, рак желудка, рак матки, медуллобластому, рак толстой и прямой кишок, рак поджелудочной железы. Дополнительные примеры могут включать, но не ограничиваются ими, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, множественную миелому, нейробластому, глиому, мультиформную глиобластому, рак яичников, нейроблстому, рабдомиосаркому, первичный тромбоцитоз, первичную макроглобулинемию, первичные опухоли головного мозга, рак, злокачественную инсуланому поджелудочной железы, злокачественный карциноид, рак мочевого пузыря, предраковые поражения кожи, рак яичек, лимфомы, рак щитовидной железы, нейробластому, рак пищевода, рак мочеполовой системы, злокачественную гиперкальциемию, рак эндометрия, рак надпочечников, новообразования эндокринной или экзокринной поджелудочной железы, медуллярный рак щитовидной железы, медуллярную щитовидную карциному, меланому, рак толстой и прямой кишок, папиллярную рак щитовидной железы, гепатоклеточную карциному или рак предстательной железы. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой лейкоз, миелому, немелкоклеточный рак легких, рак толстой кишки, рак центральной нервной системы, меланому, рак яичников, рак почек, рак предстательной железы или рак груди. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак центральной нервной системы (ЦНС). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак симпатической нервной системы (SNS). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак надпочечников. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак нейрона в области шеи, груди, живота или таза. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой эстезионеробластому. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому стадии 1 (например, локализованную опухоль, ограниченную областью вблизи источника). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому стадии 2A (например, одностороннюю опухоль с неполной крупной резекцией и/или идентифицируемым ипсилатеральным и контралатеральным лимфоузлом отрицательными для опухоли). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому стадии 2B (например, одностороннюю опухоль с полной или неполной крупной резекции; с ипсилатеральным лимфатическим узлом, положительным для опухоли; идентифицируемым контралатеральным лимфатическим узлом, отрицательным для опухоли). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому стадии 3 (например, опухоль, инфильтрирующую по средней линии с или без участия региональных лимфатических узлов; или одностороннюю опухоль с контралатеральным лимфатическим узлом; или опухоль средней линии с участием двусторонних лимфатических узлов). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому стадии 4 (например, распространение опухоли в отдаленные лимфатические узлы, костный мозг, кость, печень или другие органы, за исключением случаев, стадии 4S). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому стадии 4S (например, возраст <1 год с локализованной первичной опухолью, как описано в стадии 1 или стадии 2 выше, с распространением, ограниченным печенью, кожей или костным мозгом (менее 10 процентов зародышевых клеток костного мозга являются опухолями). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому стадии L1 (например, локализованный рак без определяемых ими факторов риска) в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому стадии L2 (например, локализованный рак с определяемыми на снимке факторами риска) в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому стадии M (например, метастатический рак) в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой нейробластому стадии MS (например, метастатический рак "специальный", где MS эквивалентен стадии 4S, как описано выше) в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой группу с очень низким риском со стратификацией по нейробластоме, получающую предварительное лечение, в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения рак представляет группу с низким риском со стратификацией по нейробластоме, получающую предварительное

лечение, в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой группу со средним риском со стратификацией по нейробластоме, получающую предварительное лечение, в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой группу с высоким риском со стратификацией по нейробластоме, получающую предварительное лечение, в соответствии с Международной системой стадирования нейробластом (INRG).

В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак шейки матки, рак толстой кишки, рак щитовидной железы, рак желудка, рак яичников, рак груди, рак легких, рак матки или карциному из эпителия протоков in situ (DCIS). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак шейки матки. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак толстой кишки. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак щитовидной железы. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак желудка. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак яичников. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак груди. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак легких. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак матки. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой карциному из эпителия протоков in situ (DCIS).

В вариантах реализации изобретения рак представляет собой аденокарциному пищевода. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода стадии 0. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода стадии I. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода стадии IA. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода стадии IB. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода стадии IIA. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода стадии IIB. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода стадии IIIA. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода стадии IIIB. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода стадии IIIC. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак пищевода стадии IV. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой аденокарциному пищевода стадии I. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак толстой и прямой кишок. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак предстательной железы (например, аденокарцинома предстательной железы). В вариантах реализации изобретения рак представляет собой полноценную интраэпителиальную неоплазию предстательной железы (PIN). В вариантах реализации изобретения рак связан с пищеводом Барретта. В вариантах реализации изобретения рак связан с пищеводом Барретта без эпителиальной дисплазии. В вариантах реализации изобретения рак связан с пищеводом Барретта с низкой степенью дисплазии эпителия. В вариантах реализации изобретения рак связан с пищеводом Барретта с полноценной эпителиальной дисплазией. В вариантах реализации изобретения рак представляет собой эзофагогастральную атриовентрикулярную аденокарциному. В вариантах реализации изобретения рак описан в Hammoud et al. (Z.T. Hammoud, et al. Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 2006;133(1):82-87); Wang X., et al. Prostate. 2011 May 15;71(7):748-54; или Shen F., et al. J. Cell Biochem. 2011 Mar; 112(3):756-60, которые включены посредством ссылки в полном объеме во всех отношениях.

В вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, являются пригодными для способов лечения нейробластомы. В вариантах реализации изобретения соединения, описанные в данном документе, являются пригодными для способов лечения лейкоза, немелкоклеточного рака легкого, рака толстой кишки, рака центральной нервной системы, меланомы, рака яичников, рака почки, рака предстательной железы или рака молочной железы.

Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в раке типа нейробластомы (например, раке, характеризующемся клеточной линией BE(2)-C, SK-N-BE(2), SK-N-SH, SH-SY5Y, IMR-32, SK-N-AS, SK-N-MC, MC-IXC, SHP-77, SK-N-FI, SK-N-DZ, CHP-212, BE(2)-M17, SK-N-FI, K-PN-DW, LA-N-2, LA-N-1 или LAN5). Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в клеточных линиях раковых клеток нейробластомы. Например, данные клеточные линии рака нейробластомы включают BE(2)-C, SK-N-BE(2), SK-N-SH, SH-SY5Y, IMR-32, SK-N-AS, SK-N-MC, MC-IXC, SHP-77, SK-N-FI, SK-N-DZ, CHP-212, BE(2)-M17, SK-N-FI, K-PN-DW, LA-N-2, LA-N-1 и LAN5.

В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак, указанный в табл. 6. Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в раке молочной железы (например, раке, характеризующемся клеточной линией, раке, характеризующемся клеточной линией BT-549, HS 578T, MCF7, MDA-MB-2 31/ATCC, MDA-MB-468 или T-47D). Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в раке центральной нервной системы (например, раке, характеризующемся клеточной линией, раке, характеризующемся клеточной линией SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75 или U251). Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в раке толстой кишки (например, раке, характеризующемся клеточной линией, раке, характеризующемся клеточной линией COLO 208, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12 или SW-620). Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную проли-

ферацию в лейкемии или миеломе (например, раке, характеризующемся клеточной линией, раке, характеризующемся клеточной линией CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 или SR). Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в меланоме (например, раке, характеризующемся клеточной линией LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257 или UACC-62). Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в немелкоклеточном раке легкого (например, раке, характеризующемся клеточной линией A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, или NCI-H522). Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию при раке яичников (например, раке, характеризующемся клеточной линией IGROV1, NCI/ADR-RES, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8 или SK-OV-3). Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию при раке предстательной железы (например, раке, характеризующемся клеточной линией DU-145 или PC-3). Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию при раке почки (например, раке, характеризующемся клеточной линией 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10 или UO-31).

В вариантах реализации изобретения рак представляет собой рак, указанный в табл. 6. Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в клеточных линиях рака молочной железы. Например, данные линии клеток рака молочной железы включают BT-549, HS 578T, MCF7, MDA-MB-231/ATCC, MDA-MB-468 и T-47D. Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в клеточных линиях рака центральной нервной системы. Например, данные клеточные линии центральной нервной системы включают SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75 и U251. Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в клеточных линиях рака толстой кишки. Например, данные клеточные линии рака толстой кишки включают COLO 208, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12 и SW-620. Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют пролиферацию клеток в лейкемии или клеточных линиях миеломы. Например, данные клеточные линии лейкемии или миеломы включают CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 и SR. Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в клеточных линиях меланомы. Например, данные клеточные линии меланомы включают LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257 и UACC-62. Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого. Например, данные клеточные линии немелкоклеточного рака легкого включают A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460 и NCI-H522. Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в клеточных линиях рака яичников. Например, данные клеточные линии рака яичников включают IGROV1, NCI/ADR-RES, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8 и SK-OV-3. Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в клеточных линиях рака предстательной железы. Например, данные клеточные линии рака простаты включают DU-145 и PC-3. Соединения, описанные в данном документе, также ингибируют клеточную пролиферацию в клеточных линиях рака почек. Например, данные линии клеток рака почек включают 786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10 и UO-31.

В другом аспекте предложено соединение, описанное в данном документе, включая варианты реализации изобретения (например, соединение формулы (I), (II), (III), (IV) или (V) или любой его вариант реализации; или в примере, таблице, фигуре или формуле изобретения), для применения в качестве лекарственного средства.

В другом аспекте предложен способ лечения заболевания, связанного с активностью PCNA, включающий введение соединения, описанного в данном документе, нуждающемуся в этом субъекту. В вариантах реализации изобретения способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения. В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой пищевод Барретта.

В вариантах реализации изобретения способ включает введение второго агента (например, терапевтического агента). В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой противораковое средство. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой соединение на основе платины. В вариантах реализации изобретения противораковое средство представляет собой цисплатин. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой оксалиплатин. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой карбоплатин. В вариантах реализации изобретения противораковый агент представляет собой ДНК-повреждающий агент или цитотоксическое средство, применяющееся в рутинной клинической практике. В вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение высокодозной химиотерапии. В вариантах реализации изобретения способ включает в себя трансплантацию стволовых клеток (HDCT/autoSCT). В вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение 13-цис-ретиноевой кислоты. В вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение иммунотерапии. В вариантах реализации изобретения способ включает в себя введение лучевой терапии. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой химиотерапевтическое средство. В вариантах реализации изобретения второй агент включен в терапевтически эффективном количестве. В вариантах реализации изобретения второй агент

представляет собой агент для лечения рака мозга. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения нейробластомы. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения глиобластомы. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения рака центральной нервной системы (ЦНС). В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения рака симпатической нервной системы (SNS). В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения рака надпочечников. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения рака нейрона в области шеи, груди, живота или таза. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой агент для лечения обонятельной эстезионейроэпителиомы. В вариантах реализации изобретения второй агент включает стволовые клетки (например, костный мозг или гемопоэтические стволовые клетки). В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой 13-цис-ретиноевую кислоту. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой ГМКСФ. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой ИЛ-2. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой соединение на основе платины (например, противораковое средство). В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой цисплатин. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой карбоплатин. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой оксалиплатин. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой ДНК-повреждающий агент или цитотоксическое средство, применяющееся в рутинной клинической практике. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой алкилирующий агент. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой циклофосфамид. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой ифосфамид. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой мелфалан. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой ингибитор топоизомеразы II. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой этопозид. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой антрациклиновый антибиотик. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой доксорубицин. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой алкалоид барвинка. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой винкристин. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой топотекан. В вариантах реализации изобретения второй агент представляет собой иринотекан.

В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой рак (например, описанный в данном документе рак, включая нейробластому). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой системную красную волчанку (СКВ). В вариантах реализации изобретения заболевание представляет собой грибовидный микоз.

E. Способы ингибирования PCNA.

В другом аспекте предложен способ ингибирования активности PCNA, включающий приведение в контакт PCNA с эффективным количеством описанного в данном документе соединения. В вариантах реализации изобретения приведение в контакт включает в себя обеспечение взаимодействия описанного в данном документе соединения с белком SEQ ID NO: 2. В вариантах реализации изобретения приведение в контакт включает в себя обеспечение взаимодействия описанного в данном документе соединения с белком SEQ ID NO: 3. В вариантах реализации изобретения приведение в контакт включает в себя обеспечение взаимодействия описанного в данном документе соединения с белком SEQ ID NO: 4.

Соединения, описанные в данном документе, являются пригодными, помимо прочего, в способах ингибирования активности PCNA у субъекта, нуждающегося в этом, включая введение субъекту эффективного количества соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

В вариантах реализации изобретения PCNA представляет собой PCNA человека.

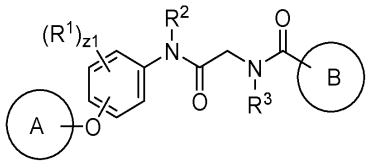
В вариантах реализации изобретения модуляция PCNA активности приводит к модуляции репликации ДНК, репарации ДНК и клеточного цикла. Например, ингибирование функции PCNA вызывает арест клеточного цикла, приводящий к апоптозу раковых клеток, т.е. клеток нейробластомы.

В другом аспекте соединения, описанные в данном документе, являются пригодными, помимо прочего, в способе лечения заболевания, связанного с активностью PCNA у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества описанного в данном документе соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Варианты реализации изобретения.

Вариант реализации изобретения 1.

Соединение формулы



(I)

где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный хинолинил или замещенный или незамещенный изохинолинил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, $-CHX^1_2$, CH_2X^1, CN, SO_2Cl, $SO_{n1}R^{10}$, $SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $N(O)_{m1}$, NR^7R^8, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^7R^8$, OR^{10}, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, NR^7OR^9, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^1 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^2 независимо представляет собой водород, галоген, CX^2_3, CHX^2_2, $-CH_2X^2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^2_3, $OCHX^2_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^3 независимо представляет собой водород, галоген, CX^3_3, CHX^3_2, $-CH_2X^3$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^3_3, $OCHX^3_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^7, R^8, R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, галоген, CX^A_3, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^A_3, $OCHX^A_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^7 и R^8 заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

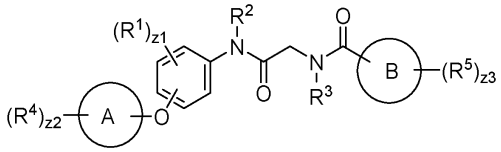
m1 и v1 независимо равны 1 или 2;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

X^1, X^2, X^3 и X^A независимо представляют собой -Cl, Br, I или F.

Вариант реализации изобретения 2.

Соединение по варианту реализации 1 формулы



(II);

где R^4 независимо представляет собой галоген, CX^4_3, $-CHX^4_2$, CH_2X^4, CN, SO_2Cl, $SO_{n4}R^{14}$, $SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $N(O)_{m4}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, OR^{14}, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $NR^{11}OR^{13}$, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^4 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^5 независимо представляет собой галоген, CX^5_3, $-CHX^5_2$, CH_2X^5, CN, SO_2Cl, $SO_{n5}R^{18}$, $SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$, $N(O)_{m5}$, $NR^{15}R^{16}$, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, OR^{18}, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C=(O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $NR^{15}OR^{17}$, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^5 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14} независимо представляют собой водород, галоген, CX^B_3, $-CHX^B_2$, $-CH_2X^B$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^B_3, $OCHX^B_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо представляют собой водород, галоген, CX^C_3, $-CHX^C_2$, -CH2X^C, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^C_3, $OCHX^C_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z2 независимо равно целому числу от 0 до 5;

z3 независимо равно целому числу от 0 до 7;

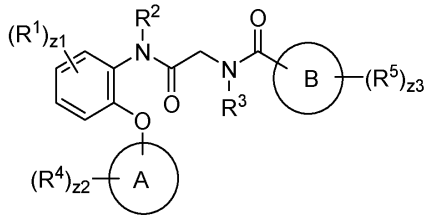
m4, m5, v4 и v5 независимо равны 1 или 2;

n4 и n5 независимо равны целому числу от 0 до 4;

X^4, X^5, X^B и X^C независимо представляют собой -Cl, Br, I или F.

Вариант реализации изобретения 3.

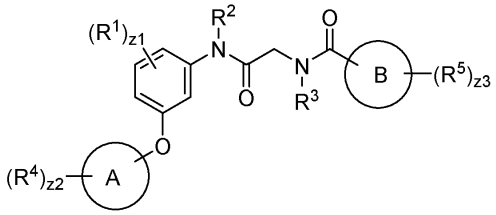
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-2 формулы



(III).

Вариант реализации изобретения 4.

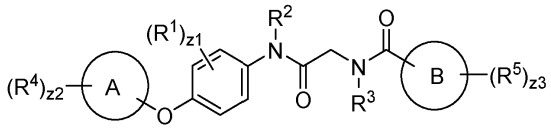
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-2 формулы



(IV).

Вариант реализации изобретения 5.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-2 формулы



(V).

.

Вариант реализации изобретения 6.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-5, где кольцо A представляет собой фенил.

Вариант реализации изобретения 7.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-5, где кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 8.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-5, где кольцо A представляет собой тиенил.

Вариант реализации изобретения 9.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-5, где кольцо A представляет собой 2-тиенил.

Вариант реализации изобретения 10.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-5, где кольцо A представляет собой

3-тиенил.

Вариант реализации изобретения 11.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-5, где кольцо A представляет собой пиридил.

Вариант реализации изобретения 12.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-5, где кольцо A представляет собой 2-пиридил.

Вариант реализации изобретения 13.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-5, где кольцо A представляет собой 3-пиридил.

Вариант реализации изобретения 14.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-5, где кольцо A представляет собой 4-пиридил.

Вариант реализации изобретения 15.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-14, где кольцо B представляет собой нафтил.

Вариант реализации изобретения 16.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-14, где кольцо B представляет собой 1-нафтил.

Вариант реализации изобретения 17.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-14, где кольцо B представляет собой 2-нафтил.

Вариант реализации изобретения 18.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-14, где кольцо B представляет собой хинолинил.

Вариант реализации изобретения 19.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-14, где кольцо B представляет собой изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 20.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-14, где кольцо B представляет собой 1-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 21.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-14, где кольцо B представляет собой 3-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 22.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-14, где кольцо B представляет собой 4-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 23.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-22, где R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_5-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 24.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-22, где R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 25.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-22, где R^1 независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

Вариант реализации изобретения 26.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-22, где R^1 независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси.

Вариант реализации изобретения 27.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-26, где z1 равно 1.

Вариант реализации изобретения 28.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-26, где z1 равно 0.

Вариант реализации изобретения 29.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-28, где R^4 независимо представляет

собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_5-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 30.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-28, где R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 31.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-28, где R^4 независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

Вариант реализации изобретения 32.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-28, где R^4 независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси.

Вариант реализации изобретения 33.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-32, где z2 равно 1.

Вариант реализации изобретения 34.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-32, где z2 равно 0.

Вариант реализации изобретения 35.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-34, где R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 36.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-34, где R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 37.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-34, где R^5 независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

Вариант реализации изобретения 38.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-34, где R^5 независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси.

Вариант реализации изобретения 39.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-38, где z3 равно 1.

Вариант реализации изобретения 40.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-38, где z3 равно 0.

Вариант реализации изобретения 41.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-40, где R^2 независимо представляет собой водород, $-CX^2_3$, CHX^2_2, CH_2X^2, CN, C(O)H, C(O)OH, $C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 42.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-40, где R^2 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил.

Вариант реализации изобретения 43.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-40, где R^2 независимо представляет собой водород.

Вариант реализации изобретения 44.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-43, где R^3 независимо представляет собой водород, $-CX^2_3$, CHX^2_2, CH_2X^2, CN, C(O)H, C(O)OH, $C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 45.

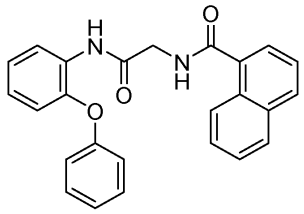
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-43, где R^3 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил.

Вариант реализации изобретения 46.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-43, где R^3 независимо представляет собой водород.

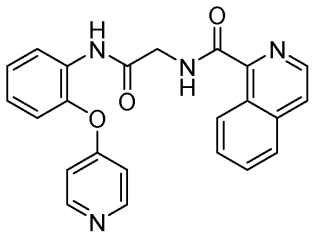
Вариант реализации изобретения 47.

Соединение по варианту реализации 1 формулы



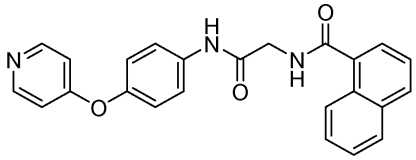
Вариант реализации изобретения 48.

Соединение по варианту реализации 1 формулы



Вариант реализации изобретения 49.

Соединение по варианту реализации 1 формулы



Вариант реализации изобретения 50.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1-49 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант реализации изобретения 51.

Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 50, дополнительно содержащая противораковое средство.

Вариант реализации изобретения 52.

Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 51, отличающаяся тем, что противораковый агент представляет собой соединение на основе платины.

Вариант реализации изобретения 53.

Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 51, отличающаяся тем, что противораковый агент представляет собой цисплатин.

Вариант реализации изобретения 54.

Способ лечения заболевания, связанного с активностью PCNA у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1-49 или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант реализации изобретения 55.

Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1-49 или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант реализации изобретения 56.

Способ по варианту реализации изобретения 55, отличающийся тем, что указанный вид рака представляет собой нейробластому.

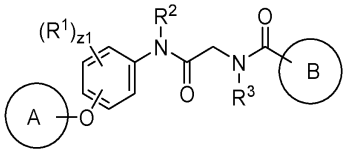
Вариант реализации изобретения 57.

Способ ингибирования активности PCNA, причем способ включает приведение в контакт PCNA с эффективным количеством соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1-49 или его фармацевтически приемлемую соль.

Варианты реализации изобретения, рассматренные в данном документе, включают следующее.

Вариант реализации изобретения 1A.

Соединение формулы



(I)

где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный хинолинил или замещенный или незамещенный изохинолинил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, CN, SO_2Cl, $SO_{n1}R^{10}$, $SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $N(O)_{m1}$, NR^7R^8, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^7R^8$, OR^{10}, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, NR^7OR^9, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^1 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^2 независимо представляет собой водород, галоген, CX^2_3, $-CHX^2_2$, $-CH_2X^2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^2_3, $OCHX^2_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^3 независимо представляет собой водород, галоген, CX^3_3, $-CHX^3_2$, $-CH_2X^3$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^3_3, $OCHX^3_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^7, R^8, R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, галоген, CX^A_3, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC=(O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^A_3, $OCHX^A_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^7 и R^8 заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

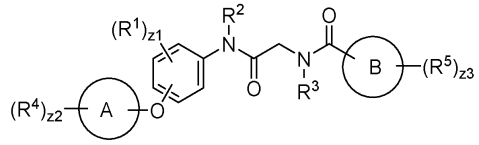
m1 и v1 независимо равны 1 или 2;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

X^1, X^2, X^3 и X^A независимо представляют собой -Cl, Br, I или F.

Вариант реализации изобретения 2A.

Соединение по варианту реализации 1A формулы



(II);

где R^4 независимо представляет собой галоген, CX^4_3, $-CHX^4_2$, $-CH_2X^4$, CN, SO_2Cl, $SO_{n4}R^{14}$, $SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $N(O)_{m4}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, OR^{14}, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $NR^{11}OR^{13}$, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^4 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^5 независимо представляет собой галоген, CX^5_3, $-CHX^5_2$, $-CH_2X^5$, CN, SO_2Cl, $SO_{n5}R^{18}$, $SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$, $N(O)_{m5}$, $NR^{15}R^{16}$, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, OR^{18}, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C=(O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $NR^{15}OR^{17}$, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, замещен-

ный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^5 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14} независимо представляют собой водород, галоген, CX^B_3, $-CHX^B_2$, $-CH_2X^B$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^B_3, $OCHX^B_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо представляют собой водород, галоген, CX^C_3, $-CHX^C_2$, $-CH_2X^C$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^C_3, $OCHX^C_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z2 независимо равно целому числу от 0 до 5;

z3 независимо равно целому числу от 0 до 7;

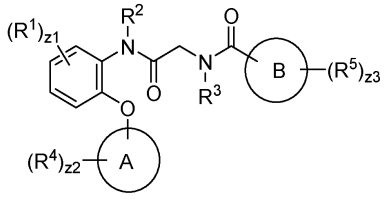
m4, m5, v4 и v5 независимо равны 1 или 2;

n4 и n5 независимо равны целому числу от 0 до 4;

X^4, X^5, X^B и X^C независимо представляют собой -Cl, Br, I или F.

Вариант реализации изобретения 3A.

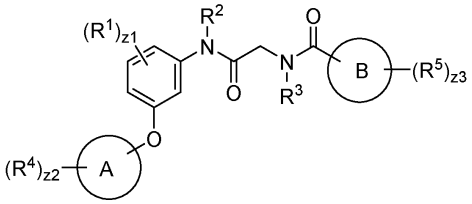
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-2A формулы



(III).

Вариант реализации изобретения 4A.

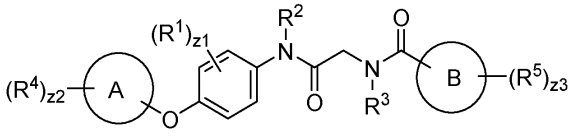
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-2A формулы



(IV).

Вариант реализации изобретения 5A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-2A формулы



(V).

Вариант реализации изобретения 6A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-5A, где R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 7A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-5A, где R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или неза-

мещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 8A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-5A, где R^1 независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

Вариант реализации изобретения 9A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-5A, где R^1 независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси.

Вариант реализации изобретения 10A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-9A, где z1 равно 1.

Вариант реализации изобретения 11A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-9A, где z1 равно 0.

Вариант реализации изобретения 12A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-11A, где R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 13A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-11A, где R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 14A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-11A, где R^4 независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

Вариант реализации изобретения 15A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-11A, где R^4 независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси.

Вариант реализации изобретения 16A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-11A, где R^4 независимо представляет собой OR^{14}.

Вариант реализации изобретения 17A.

Соединение по варианту реализации 16A, где R^{14} представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил.

Вариант реализации изобретения 18A.

Соединение по варианту реализации 16A, где R^{14} представляет собой водород или незамещенный алкил.

Вариант реализации изобретения 19A.

Соединение по варианту реализации 16A, где R^{14} представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил.

Вариант реализации изобретения 20A.

Соединение по варианту реализации 16A, где R^{14} представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3-алкил.

Вариант реализации изобретения 21A.

Соединение по варианту реализации 16A, где R^{14} представляет собой водород или метил.

Вариант реализации изобретения 22A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-21A, где z2 равно 1.

Вариант реализации изобретения 23A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-21A, где z2 равно 0.

Вариант реализации изобретения 24A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-23A, где R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил, или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 25A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-23A, где R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 26A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-23A, где R^5 независимо представляет собой галоген, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

Вариант реализации изобретения 27A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-23A, где R^5 независимо представляет собой галоген, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси.

Вариант реализации изобретения 28A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-27A, где z3 равно 1.

Вариант реализации изобретения 29A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-27A, где z3 равно 0.

Вариант реализации изобретения 30A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-29A, где R^2 представляет собой водород, $-CX^2_3$, CHX^2_2, CH_2X^2, CN, C(O)H, C(O)OH, $C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 31A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-29A, где R^2 представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил.

Вариант реализации изобретения 32A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-29A, где R^2 представляет собой водород.

Вариант реализации изобретения 33A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-32A, где R^3 представляет собой водород, $-CX^2_3$, CHX^2_2, CH_2X^2, CN, C(O)H, C(O)OH, $C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 34A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-32A, где R^3 представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил.

Вариант реализации изобретения 35A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-32A, где R^3 представляет собой водород.

Вариант реализации изобретения 36A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A, где кольцо A представляет собой фенил.

Вариант реализации изобретения 37A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A, где кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 38A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A, где кольцо A представляет собой тиенил.

Вариант реализации изобретения 39A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A, где Кольцо A представляет собой 2-тиенил.

Вариант реализации изобретения 40A. Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A, где кольцо A представляет собой 3-тиенил.

Вариант реализации изобретения 41A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A, где кольцо A представляет собой пиридил.

Вариант реализации изобретения 42A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A, где кольцо A представляет собой 2-пиридил.

Вариант реализации изобретения 43A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A, где кольцо A представляет

собой 3-пиридил.

Вариант реализации изобретения 44A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A, где кольцо A представляет собой 4-пиридил.

Вариант реализации изобретения 45A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-44A, где кольцо B представляет собой нафтил.

Вариант реализации изобретения 46A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-44A, где Кольцо B представляет собой 1-нафтил.

Вариант реализации изобретения 47A. Соединение по

одному из вариантов реализации изобретения 1A-44A, где кольцо B представляет собой 2-нафтил.

Вариант реализации изобретения 48A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-44A, где кольцо B представляет собой хинолинил.

Вариант реализации изобретения 49A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-44A, где кольцо B представляет собой изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 50A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-44A, где кольцо B представляет собой 1-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 51A.

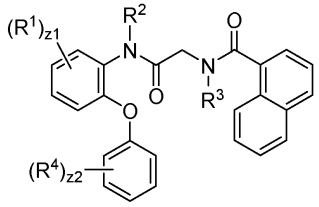
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-44A, где кольцо B представляет собой 3-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 52A.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-44A, где кольцо B представляет собой 4-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 53A.

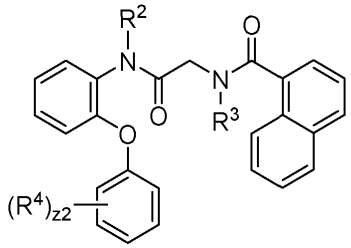
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A формулы



.

Вариант реализации изобретения 54A.

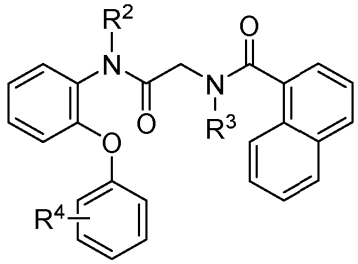
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A формулы



.

Вариант реализации изобретения 55A.

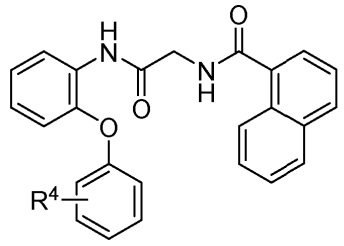
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-35A формулы



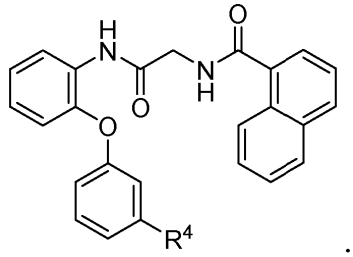
.

Вариант реализации изобретения 56A.

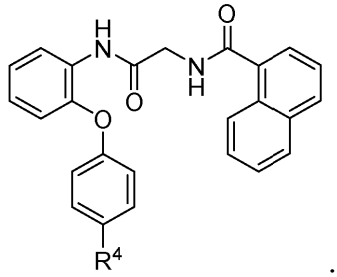
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-23A формулы



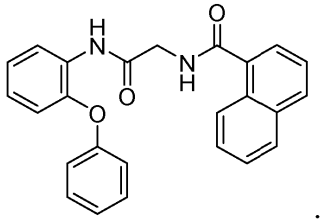
Вариант реализации изобретения 57A.
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-23A формулы



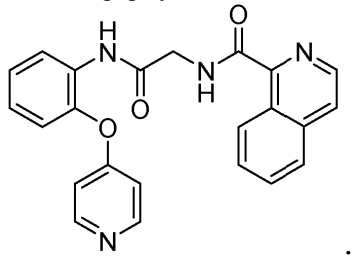
Вариант реализации изобретения 58A.
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-23A формулы



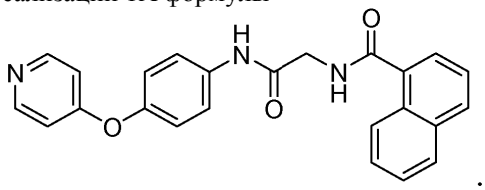
Вариант реализации изобретения 59A.
Соединение по варианту реализации 1A формулы



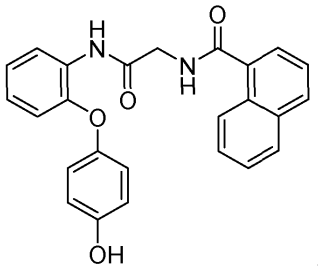
Вариант реализации изобретения 60A.
Соединение по варианту реализации 1A формулы



Вариант реализации изобретения 61A.
Соединение по варианту реализации 1A формулы

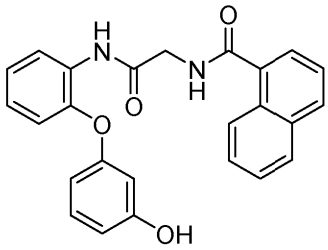


Вариант реализации изобретения 62A.
Соединение по варианту реализации 1A формулы



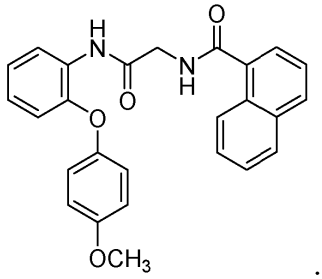
Вариант реализации изобретения 63A.

Соединение по варианту реализации 1A формулы



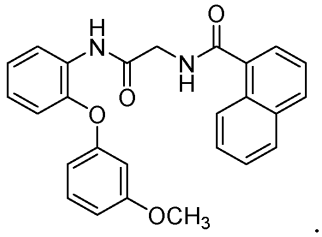
Вариант реализации изобретения 64A.

Соединение по варианту реализации 1A формулы



Вариант реализации изобретения 65A.

Соединение по варианту реализации 1A формулы



Вариант реализации изобретения 66A.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1A-65A или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант реализации изобретения 67A.

Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 66A, дополнительно содержащая противораковое противораковое средство.

Вариант реализации изобретения 68A.

Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 67A, отличающаяся тем, что противораковый агент представляет собой соединение на основе платины.

Вариант реализации изобретения 69A.

Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 67A, отличающаяся тем, что противораковый агент представляет собой цисплатин.

Вариант реализации изобретения 70A.

Способ лечения заболевания, связанного с активностью PCNA у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1A-65A или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант реализации изобретения 71A.

Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1A-65A или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант реализации изобретения 72A.

Способ по варианту реализации изобретения 71A, отличающийся тем, что указанный вид рака представляет собой рак головного мозга.

Вариант реализации изобретения 73A.

Способ по варианту реализации изобретения 71A, отличающийся тем, что указанный вид рака представляет собой нейробластому.

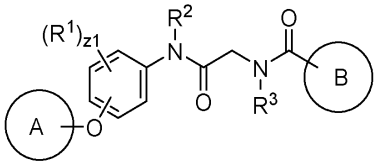
Вариант реализации изобретения 74A.

Способ ингибирования активности PCNA, причем способ включает приведение в контакт PCNA с эффективным количеством соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1A-65A или его фармацевтически приемлемую соль.

Дополнительные варианты реализации изобретения.

Вариант реализации изобретения 1W.

Соединение формулы



(I)

где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный нафтил, замещенный или незамещенный хинолинил или замещенный или незамещенный изохинолинил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, $-CHX^1_2$, CH_2X^1, CN, $SO_{n1}R^{10}$, $SO_{v1}NR^7R^8$, $-NHNH_2$, $-ONR^7R^8$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^7R^8$, $N(O)_{m1}$, NR^7R^8, $C(O)R^9$, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^7R^8$, OR^{10}, $-NR^7SO_2R^{10}$, $-NR^7C=(O)R^9$, $-NR^7C(O)-OR^9$, NR^7OR^9, OCX^1_3, $OCHX^1_2$, OCH_2X^1, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^1 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^2 независимо представляет собой водород, галоген, CX^2_3, CHX^2_2, $-CH_2X^2$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^3 независимо представляет собой водород, галоген, CX^3_3, CHX^3_2, $-CH_2X^3$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил;

R^7, R^8, R^9 и R^{10} независимо представляют собой водород, галоген, CX^A_3, $-CHX^A_2$, $-CH_2X^A$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^7 и R^8 заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

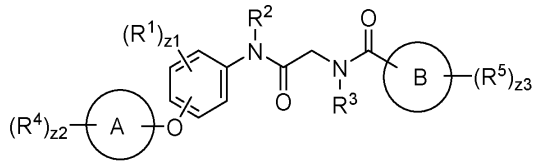
m1 и v1 независимо равны 1 или 2;

n1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

X^1, X^2, X^3 и X^A независимо представляют собой -Cl, Br, I или F.

Вариант реализации изобретения 2W.

Соединение по варианту реализации 1W формулы



(II);

где R^4 независимо представляет собой галоген, CX^4_3, $-CHX^4_2$, $CH2X^4$, CN, $SO_{n4}R^{14}$, $SO_{v4}NR^{11}R^{12}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{11}R^{12}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$, $N(O)_{m4}$, $NR^{11}R^{12}$, $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, OR^{14}, $-NR^{11}SO_2R^{14}$, $-NR^{11}C=(O)R^{13}$, $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$, $NR^{11}OR^{13}$, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, OCH_2X^4, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или неза-

мещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^4 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^5 независимо представляет собой галоген, CX^5_3, $-CHX^5_2$, CH_2X^5, CN, $SO_{n5}R^{18}$, $SO_{v5}NR^{15}R^{16}$, $-NHNH_2$, $-ONR^{15}R^{16}$, $-NHC=(O)NHNH_2$, $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$, $N(O)_{m5}$, $NR^{15}R^{16}$, $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, $C(O)NR^{15}R^{16}$, OR^{18}, $-NR^{15}SO_2R^{18}$, $-NR^{15}C=(O)R^{17}$, $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$, $NR^{15}OR^{17}$, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, OCH_2X^5, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; два смежных R^5 заместителя могут необязательно соединяться с образованием замещенного или незамещенного циклоалкила, замещенного или незамещенного гетероциклоалкила, замещенного или незамещенного арила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{11}, R^{12}, R^{13} и R^{14} независимо представляют собой водород, галоген, CX^B_3, $-CHX^B_2$, $-CH_2X^B$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^{11} и R^{12} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

R^{15}, R^{16}, R^{17} и R^{18} независимо представляют собой водород, галоген, CX^C_3, $-CHX^C_2$, $-CH_2X^C$, CN, COOH, $CONH_2$, замещенный или незамещенный алкил, замещенный или незамещенный гетероалкил, замещенный или незамещенный циклоалкил, замещенный или незамещенный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный арил или замещенный или незамещенный гетероарил; R^{15} и R^{16} заместители, связанные с одним и тем же атомом азота, необязательно могут быть соединены с образованием замещенного или незамещенного гетероциклоалкила или замещенного или незамещенного гетероарила;

z2 независимо равно целому числу от 0 до 5;

z3 независимо равно целому числу от 0 до 7;

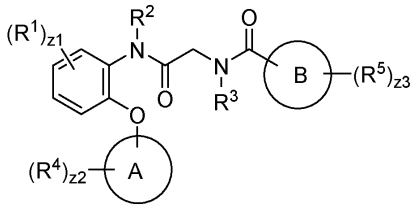
m4, m5, v4 и v5 независимо равны 1 или 2;

n4 и n5 независимо равны целому числу от 0 до 4;

X^4, X^5, X^B и X^C независимо представляют собой -Cl, Br, I или F.

Вариант реализации изобретения 3W.

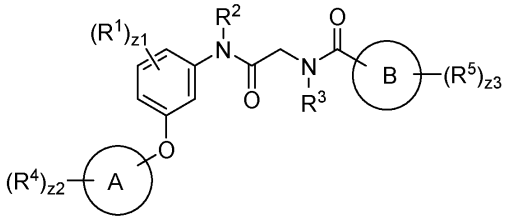
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-2W формулы



(III).

Вариант реализации изобретения 4W.

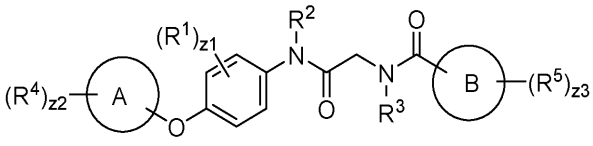
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-2W формулы



(IV).

Вариант реализации изобретения 5W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-2W формулы



(V).

Вариант реализации изобретения 6W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-5W, где R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_5-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-

членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 7W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-5W, где R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 8W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-5W, где R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, -CHF_2, -CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

Вариант реализации изобретения 9W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-5W, где R^1 независимо представляет собой галоген, OH, CF_3, -CHF_2, -CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, незамещенный метил или незамещенный метокси.

Вариант реализации изобретения 10W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-9W, где z1 равно 1.

Вариант реализации изобретения 11W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-9W, где z1 равно 0.

Вариант реализации изобретения 12W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-11W, где R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, -CHF_2, -CH_2F, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_5-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 13W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-11W, где R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 14W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-11W, где R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, -CHF_2, -CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

Вариант реализации изобретения 15W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-11W, где R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, -CHF_2, -CH_2F, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси.

Вариант реализации изобретения 16W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-11W, где R^4 независимо представляет собой OR^{14}.

Вариант реализации изобретения 17W.

Соединение по варианту реализации 16W, где R^{14} представляет собой водород или замещенный или незамещенный алкил.

Вариант реализации изобретения 18W.

Соединение по варианту реализации 16W, где R^{14} представляет собой водород или незамещенный алкил.

Вариант реализации изобретения 19W.

Соединение по варианту реализации 16W, где R^{14} представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил.

Вариант реализации изобретения 20W.

Соединение по варианту реализации 16W, где R^{14} представляет собой водород или незамещенный C_1-C_3-алкил.

Вариант реализации изобретения 21W.

Соединение по варианту реализации 16W, где R^{14} представляет собой водород или незамещенный метил.

Вариант реализации изобретения 22W.

Соединение по варианту реализации 16W, где R^{14} представляет собой незамещенный метил.

Вариант реализации изобретения 23W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-22W, где z2 равно 1.

Вариант реализации изобретения 24W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-22W, где z2 равно 0.

Вариант реализации изобретения 25W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-24W, где R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, замещенный или незамещенный 2-8-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 26W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-24W, где R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, OH, NH_2, SH, замещенный или незамещенный C_1-C_4-алкил, замещенный или незамещенный 2-4-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 27.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-24W, где R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, NH_2, SH, незамещенный C_1-C_4-алкил или незамещенный 2-4-членный гетероалкил.

Вариант реализации изобретения 28W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-24W, где R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси.

Вариант реализации изобретения 29W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-28W, где z3 равно 1.

Вариант реализации изобретения 30W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-28W, где z3 равно 0.

Вариант реализации изобретения 31W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-30W, где R^2 представляет собой водород, $-CX^2_3$, CHX^2_2, CH_2X^2, CN, C(O)H, C(O)OH, $C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 32W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-30W, где R^2 представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил.

Вариант реализации изобретения 33W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-30W, где R^2 представляет собой водород.

Вариант реализации изобретения 34W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-33W, где R^3 представляет собой водород, $-CX^3_3$, CHX^3_2, CH_2X^3, CN, C(O)H, C(O)OH, $C(O)NH_2$, замещенный или незамещенный C_1-C_6-алкил, замещенный или незамещенный 2-6-членный гетероалкил, замещенный или незамещенный C_3-C_6-циклоалкил, замещенный или незамещенный 3-6-членный гетероциклоалкил, замещенный или незамещенный фенил или замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 35W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-33W, где R^3 представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил или незамещенный изопропил.

Вариант реализации изобретения 36W. Соединение по

одному из вариантов реализации изобретения 1W-33W, где R^3 представляет собой водород.

Вариант реализации изобретения 37W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный фенил.

Вариант реализации изобретения 38W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-36W, где кольцо A представляет собой фенил.

Вариант реализации изобретения 39W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 40W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-36W, где кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил.

Вариант реализации изобретения 41W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный тиенил.

Вариант реализации изобретения 42W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-36W, где кольцо A представляет собой тиенил.

Вариант реализации изобретения 43W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный 2-тиенил.

Вариант реализации изобретения 44W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-36W, где кольцо A представляет собой 2-тиенил.

Вариант реализации изобретения 45W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный 3-тиенил.

Вариант реализации изобретения 46W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-36W, где кольцо A представляет собой 3-тиенил.

Вариант реализации изобретения 47W.

Соединение по варианту реализации изобретения 1, где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный пиридил.

Вариант реализации изобретения 4 8W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-36W, где кольцо A представляет собой пиридил.

Вариант реализации изобретения 49W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный 2-пиридил.

Вариант реализации изобретения 50W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-36W, где кольцо A представляет собой 2-пиридил.

Вариант реализации изобретения 51W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный 3-пиридил.

Вариант реализации изобретения 52W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-36W, где кольцо A представляет собой 3-пиридил.

Вариант реализации изобретения 53W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо A представляет собой замещенный или незамещенный 4-пиридил.

Вариант реализации изобретения 54W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-36W, где кольцо A представляет собой 4-пиридил.

Вариант реализации изобретения 55W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный нафтил.

Вариант реализации изобретения 56W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-54W, где кольцо B представляет собой нафтил.

Вариант реализации изобретения 57W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный 1-нафтил.

Вариант реализации изобретения 58W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-54W, где кольцо B представляет собой 1-нафтил.

Вариант реализации изобретения 59W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный 2-нафтил.

Вариант реализации изобретения 60W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-54W, где кольцо B представляет собой 2-нафтил.

Вариант реализации изобретения 61W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо B представляет собой замещенный или неза-

мещенный хинолинил.

Вариант реализации изобретения 62W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-54W, где кольцо B представляет собой хинолинил.

Вариант реализации изобретения 63W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 64W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-54W, где кольцо B представляет собой изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 65W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный 1-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 66W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-54W, где кольцо B представляет собой 1-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 67W.

Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный 3-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 68W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-54W, где кольцо B представляет собой 3-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 69W.

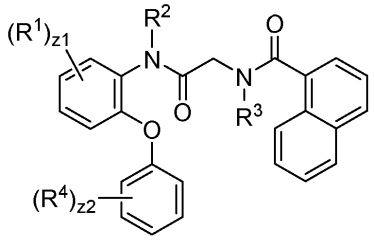
Соединение по варианту реализации 1W, где кольцо B представляет собой замещенный или незамещенный 4-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 70W.

Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 2W-54W, где кольцо B представляет собой 4-изохинолинил.

Вариант реализации изобретения 71W.

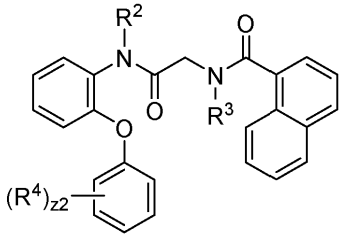
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-36W формулы



.

Вариант реализации изобретения 72W.

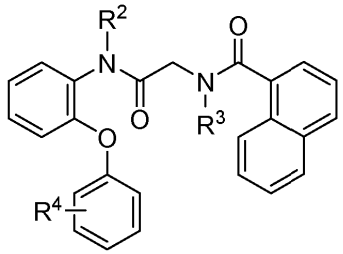
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-36W формулы



.

Вариант реализации изобретения 73W.

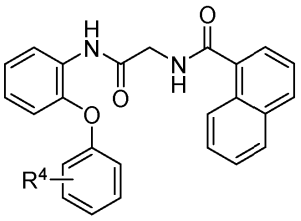
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-36W формулы



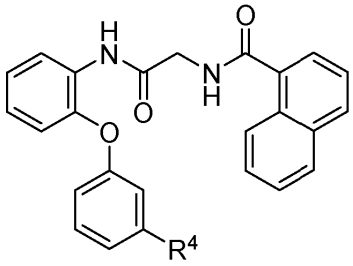
.

Вариант реализации изобретения 74W.

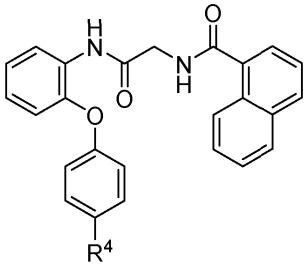
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-24W формулы



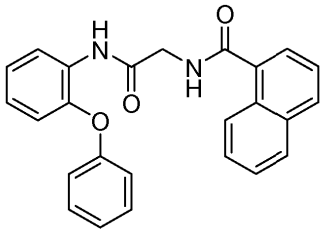
Вариант реализации изобретения 75W.
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-24W формулы



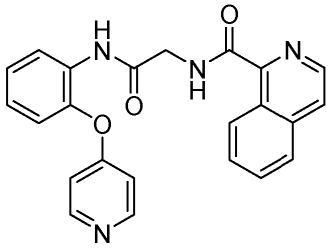
Вариант реализации изобретения 76W.
Соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-24W формулы



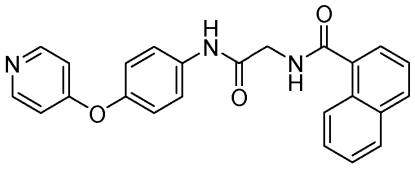
Вариант реализации изобретения 77W.
Соединение по варианту реализации 1W формулы



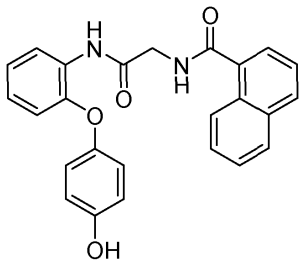
Вариант реализации изобретения 78W.
Соединение по варианту реализации 1W формулы



Вариант реализации изобретения 79W.
Соединение по варианту реализации 1W формулы

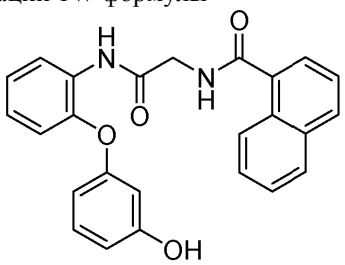


Вариант реализации изобретения 80W.
Соединение по варианту реализации 1W формулы



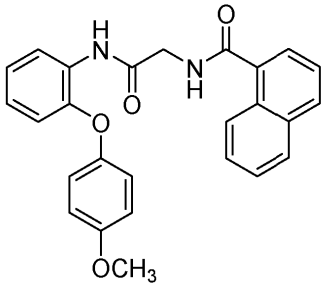
Вариант реализации изобретения 81W.

Соединение по варианту реализации 1W формулы



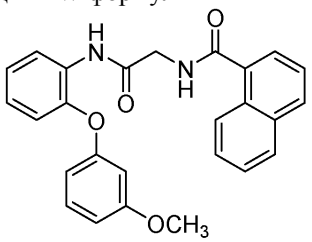
Вариант реализации изобретения 82W.

Соединение по варианту реализации 1W формулы



Вариант реализации изобретения 83W.

Соединение по варианту реализации 1W формулы



Вариант реализации изобретения 84W.

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по одному из вариантов реализации изобретения 1W-83W или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

Вариант реализации изобретения 85W.

Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 84W, дополнительно содержащая противораковое средство.

Вариант реализации изобретения 86W.

Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 85W, отличающаяся тем, что противораковый агент представляет собой соединение на основе платины.

Вариант реализации изобретения 87W.

Фармацевтическая композиция по варианту реализации изобретения 85W, отличающаяся тем, что противораковый агент представляет собой цисплатин.

Вариант реализации изобретения 88W.

Способ лечения заболевания, связанного с активностью PCNA у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1W-83W или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 89W.

Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по одному из вариантов реализации

изобретения 1W-83W или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 90W.

Способ по варианту реализации изобретения 89W, отличающийся тем, что указанный вид рака представляет собой представляет собой лейкоз, рак легкого, рак толстой кишки, рак центральной нервной системы, меланому, рак яичников, рак почек, рак предстательной железы или рак молочной железы.

Вариант реализации изобретения 91W.

Способ по варианту реализации изобретения 89W, отличающийся тем, что указанный вид рака представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

Вариант реализации изобретения 92W.

Способ по варианту реализации изобретения 89W, отличающийся тем, что указанный вид рака представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

Вариант реализации изобретения 93W.

Способ по варианту реализации изобретения 89W, отличающийся тем, что указанный вид рака представляет собой рак центральной нервной системы.

Вариант реализации изобретения 94W.

Способ по варианту реализации изобретения 89W, отличающийся тем, что указанный вид рака представляет собой рак головного мозга.

Вариант реализации изобретения 95W.

Способ по варианту реализации изобретения 89W, отличающийся тем, что указанный вид рака представляет собой нейробластому.

Вариант реализации изобретения 96W.

Способ ингибирования активности PCNA, причем способ включает приведение в контакт PCNA с эффективным количеством соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1W-83W или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 97W.

Способ по варианту реализации изобретения 96W, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт включает приведение в контакт белка SEQ ID NO: 2 с эффективным количеством соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1W-83W или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 98W.

Способ по варианту реализации изобретения 96W, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт включает приведение в контакт белка SEQ ID NO: 3 с эффективным количеством соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1W-83W или его фармацевтически приемлемой соли.

Вариант реализации изобретения 99W.

Способ по варианту реализации изобретения 96W, отличающийся тем, что указанное приведение в контакт включает приведение в контакт белка SEQ ID NO: 4 с эффективным количеством соединения по одному из вариантов реализации изобретения 1W-83W или его фармацевтически приемлемой соли.

F. Примеры.

Задачей разработки противораковой терапии для любого типа рака всегда была способность избирательно разрушать раковые клетки, сохраняя нормальную ткань. Большинство ранних химиотерапевтических или лучевых терапевтических агентов нацелены на структуры ДНК или митотические веретена. Хотя они эффективно убивают раковые клетки, данные препараты вызывают значительные побочные эффекты. В случае лечения детских раковых заболеваний, таких как НБ, данные препараты могут также приводить к вторичной злокачественности [4]. Следующая передовая разработка и успешный пример Gleevec [29], несколько терапевтических агентов, предназначенных для конкретных компонентов онкогенной сигнализации, достигли клиники в течение последних 15 лет [30-35]. В то время как данные целевые терапии в целом вызывают менее серьезные побочные эффекты, чем ранние химиотерапевтические агенты, препараты, которые нацелены на отдельные онкогены, часто уступают развитию резистентности [36-38] раковыми клетками через мутации в генах-мишенях, изменения экспрессии мишени или путем активации альтернативных путей выживания. Одним из способов устранения данных типов лекарственной устойчивости, присущих адаптивной и гетерогенной природе рака, является нацеливание хаб-белков (белков, которые влияют на множественные пути (например, сигнальные пути), а не только на один путь), которые влияют на активность широких клеточных процессов, таких как, помимо прочего, ДНК репликация/аппарат репарации, которые необходимы для роста и выживания всех раковых клеток, не вызывая неприемлемых побочных эффектов в доброкачественных клетках. Идентификация специфических особенностей рака основных хаб-белков и клеточных процессов может иметь преимущества.

Например, ядерный антиген клеточной пролиферации (PCNA), который найден во всех эукариотических клетках в качестве эволюционно консервативного белка, широко используется в качестве маркера прогрессирования опухоли [7-9] наряду с Ki67 и, как было определено, играет важную роль в регулировании синтеза и репарации ДНК, а также его играет роль в развитии и выживании раковых клеток [10]. Поэтому он представляет собой привлекательную молекулярную мишень для разработки противораковых средств широкого спектра действия [11]. Основным сайтом взаимодействия в PCNA является междоменная соединяющая петля, которая охватывает аминокислоты от M121 до Y133 (SEQ ID NO: 3) [12].

Данная петля распознается многими PIP-box белками, включая p21 (CDKN1A) [13], ДНК-полимеразу δ (Pol δ) [14] и флэп-эндонуклеазу 1 (FEN1) [15]. Применяя 2D-PAGE, мы ранее сообщали, что нормальные клетки и ткани экспрессируют изоформу PCNA с основной изоэлектрической точкой (называемую nmPCNA) [16]. Напротив, раковые клетки экспрессируют как основну, так и на гораздо более высоком уровне уникальную кислотную изоформу PCNA (caPCNA), которая не экспрессируется в доброкачественных клетках [16]. Различия в изоэлектрических точках между двумя изоформами являются результатом изменений в злокачественных клетках для посттрансляционной модификации полипептида PCNA [17] и не обусловлены вариантом сплайсинга мРНК или мутациями в гене PCNA. caPCNA-специфический антигенный сайт был нанесен на карту, как содержащий небольшую область из восьми аминокислотных пептидов (L126-Y133 (SEQ ID NO: 4) в пределах соединяющего домена PCNA [16]. Интересно, что область L126-Y133 доступна только для иммуногистохимического окрашивания как поликлональным, так и моноклональным антителом, специфичным для данной области в опухолевых клетках [16], что указывает на структурное изменение данной области и становится более доступным для белок-белкового взаимодействия в опухоли клеток, которое преимущественно экспрессируют изоформа caPCNA. Применяя проникающий в клетку белок, содержащий эту восьмиаминокислотную последовательность для блокирования PCNA-взаимодействий, НБ-клетки были выборочно убиты [18]. В соответствии со связанной с опухолью картиной экспрессии caPCNA [16], пептид не вызывает значительной токсичности для доброкачественных клеток, включая стволовые клетки нервного гребня человека [18].

Таким образом, существует значительная медицинская потребность в новых методах лечения для улучшения результатов лечения данного агрессивного рака. Кроме того, новые молекулярные мишени, такие как PCNA, также должны быть дополнительно оценены для определения их применения в качестве терапевтических целей для лечения рака.

Изменение в структуре и доступности в области L126-Y133 caPCNA предлагает структурную основу для разработки небольших молекул, которые специфически нацелены на caPCNA и поэтому селективно токсичны для раковых клеток. Чтобы перевести данные биологические и структурные идеи в открытие лекарственного средства, был выполнен виртуальный скрининг соединений, которые нацелены на связывающий карман, обозначенный остатками L126 и Y133 в PCNA. В данном документе сообщается идентификация соединения малой молекулы, которое избирательно убивает НБ-клетки при низкой микромолярной концентрации и развитие AOH1160, которое имеет значительно улучшенную эффективность и терапевтическое окно по отношению к предшествующим соединениям. Механически AOH1160 конкурирует с T3, известным лигандом PCNA [19], за связывание с PCNA. Это мешает репликации ДНК и блокирует гомологическую рекомбинацию (ГР), опосредованную репарацию ДНК, приводящую к аресту клеточного цикла, накоплению невосстановленных повреждений ДНК и повышенной чувствительности к лечения цисплатином.

Терапевтически AOH1160 перорально доступен животным и подавляет рост опухоли, не вызывая значительной потери веса у мышей. Таким образом, наше исследование продемонстрировало целесообразность нацеливания на PCNA, который является центральным для широкого ряда клеточных процессов и незаменим для роста и выживания всех раковых клеток, не вызывая неприемлемой токсичности. Благоприятные фармакологические и терапевтические свойства AOH1160 демонстрируют потенциал данного соединения в качестве нового терапевтического средства для лечения НБ.

Пример 1. Идентификация ингибиторов PCNA с помощью компьютерного моделирования.

Виртуальный скрининг основан на известных кристаллических структурах комплекса PCNA/FEN1, которые доступны из базы данных белка RCSB, и фокусируется на связывающий карман в PCNA, обозначенный остатками между L126 и Y133 PCNA (см. фиг. 1D). Были отобраны химические базы данных, имеющиеся в Институте молекулярных исследований Олбани (AMRI, Олбани, Нью-Йорк). Базы данных содержат 300 000 химических соединений, доступных непосредственно из AMRI в количестве не менее 2 мг и более 6,5 миллионов дополнительных соединений, доступных от внешних поставщиков. Для более 3 миллионов подобных лекарствам соединений в базах данных были предварительно рассчитаны множественные конформации и проведена комбинация подструктуры и поиска фармакофоров с использованием инструментов в программном обеспечении MOE (Chemical Computing Group, Монреаль, Канада, MOE V2008.05). Начальный виртуальный скрининг дал более 8000 хитов. Данные хиты были дополнительно проанализированы с помощью исследований молекулярного докинга с использованием компьютерной программы Glide (Schrödinger, LLC, Нью-Йорк, Нью-Йорк, Impact v 50207) [20] и 57 соединений были отобраны для сбора и экспериментального тестирования.

Разработка компьютерной модели для оптимизации соединения.

Компьютерная модель для оптимизации соединения была первоначально построена методологией All-Around-Docking (AAD), которая позволяет малой молекуле искать всю поверхность целевого белка для сайта связывания, который имеет самый низкий показатель докинга, используя Schördinger Glide [20]. Модель была дополнительно усовершенствована с помощью моделирования метадинамики в 50 нс и минимизировала начальное положение докинга с помощью программного обеспечения NAMD [21].

Пример 2. Плазмиды и клеточные линии.

Линии клеток НБ человека, SK-N-DZ, SK-N-BE(2)c, SK-N-AS и LAN-5, полученные из Американской коллекции типовых культур (Роквилл, Мэриленд), культивировали в DMEM с 10% фетальной бычьей сывороткой (ФБС), 100 единиц/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина в присутствии 5% CO_2 при 37°C. Человеческие PBMC от здорового донора были приобретены у Sanguine BioSciences (Валенсия, Калифорния) и выращены в RPMI1640 с 10% ФБС, 100 единиц/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина и 10 нг/мл ИЛ-2 в присутствии 5% CO_2 при 37°C. Линия зародышевых клеток-предшественников человека 7SM0032 была приобретена у Millipore (Billerica, MA) и выращена на hEPM-1 Media Kit, приобретенного у той же компании. Плазмида pCBASce экспрессирует редкую режущую мегануклеазу I-SceI [22]. Выведенные из U2OS клеточные линии, DR-GFP и EJ5-GFP, каждая содержащая стабильно трансфецированный репортерный ген для восстановления DSB, опосредованный ГР и соединением концов (EJ) соответственно [23]. Данные клеточные линии культивировали в среде DMEM с 10% ФБС при 37°C в присутствии 5% CO_2.

Пример 3. Исследования клеточного роста и опосредованная терминальной дезоксинуклеотидилтрансферазой маркировка концевой dUTP (TUNEL).

Для измерения влияния соединений на рост клеток клетки высевали в 3×10^4/мл в 96-луночный планшет. После прикрепления клетки обрабатывали различными концентрациями AOH1160 в течение 72 ч. Рост клеток измеряли с помощью анализа CellTitor-Glo (Promega, Мадисон, Висконсин) в соответствии с инструкциями производителя. Для измерения апоптоза клетки высевали на 1×10^5/мл на слайд-камере. После прикрепления клетки обрабатывали 500 нМ AOH1160 в течение 24 ч. Клетки фиксировали и анализировали с помощью теста TUNEL с использованием TMR red in situ набор для обнаружения гибели клеток (Roche Diagnostics, Индианаполис, Индиана).

Пример 4. Анализ клеточного цикла.

Клетки высевали в 1×10^5/мл в 6-луночном планшете. После прикрепления в течение ночи клетки обрабатывали с или без AOH1160 в течение 6 или 24 ч. После закрепления в 60% этаноле и окрашивания пропидий иодидом (PI) клетки анализировали с помощью проточной цитометрии для определения интенсивности PI флуоресценции клеток. Данные проточной цитометрии были проанализированы программой FlowJo для моделирования различных популяций клеток.

Пример 5. Исследования восстановления DSB.

DR-GFP и EJ5-GFP клеточные линии высевали в 2.5×10^4 клеток/$см^2$ в 12-луночном планшете. После прикрепления в течение ночи клетки трансфицировали плазмидой pCBASce, которая экспрессирует I-SceI с помощью Lipofectamine 2000 (Invitrogen). После инкубации в течение 3 ч питательную среду, содержащую комплексы трансфекции, отсасывали и заменяли свежими питательными средами, содержащими AOH1160. Восстановленный функциональный ген GFP в соответствующих клеточных линиях был подтвержден с помощью ГР и СК-опосредованного восстановления DSB, измеряя относительное количество GFP-позитивных клеток с помощью проточной цитометрии через 3 дня после трансфекции.

Пример 6. Разностная ЯМР-спектроскопия на переносе насыщения (STD).

Рекомбинантную PCNA человека очищали и обменивали с фосфатно-солевом буферном растворе на основе D_2O (PBS), pH 7.2. T3 приобрели у Sigma (Сент-Луис, Миссури) и AOH1160 синтезированные сами, растворили в D6-ДМСО и хранили при -20°C в морозильной камере. Эксперименты STD ЯМР проводили в присутствии 1 мкМ PCNA, 20 мкМ дейтерированного DTT, 0,02% NaN_3 и 2% D6-ДМСО с T3 и/или AOH1160. Спектры сравнения были получены при тех же условиях без PCNA. 5 мкМ DSS использовали как внутренний стандарт для определения концентрации лиганда в растворе. Все эксперименты ЯМР проводили при 25°C на 600 МГц Bruker Avance, оснащенном 5-миллиметровым тройным резонансным криогенным зондом. ЯМР спектры STD (разницы переноса насыщения) были получены с переходными процессами в диапазоне от 2560 до 32000, спектральной шириной 8012 Гц с 24k точками данных. Задержка рециркуляции составляла 2,8 с. Селективная насыщенность была составлена из 50 импульсов с гауссовой формой при напряженности поля 86 Гц, а длительность каждого импульса составляла 50 мс с задержкой 500 мкс между импульсами. Фильтр спин-блокировки, используемый для подавления сигнала белка, был оптимизирован до 60 мс при напряженности поля 5 кГц. Частоту насыщения белков оптимизировали до 0,9 м.д.; сигналы лиганда не нарушались используемым условием избирательного насыщения при данной частоте. Спектр сравнения был получен с насыщением, облучая при -30 м.д.. Чтобы устранить потенциальные артефакты, насыщенность и эталонные эксперименты были получены чередующимся образом, и законченные эксперименты были разделены на две ID-данные для анализа. Интеграцию пиков выполнили с помощью программного обеспечения Bruker Topspin. Эффект STD был описан с использованием уравнения (IRef - ISTD)/IRef, в котором IRef представляет собой интенсивность пика из эталонного эксперимента, а ISTD представляет собой интенсивность пика из эксперимента по резонансному насыщению.

Пример 7. Репортерный анализ β-рецептора (TRβ) тиреоидного гормона щитовидной железы.

Репортерные клетки, конститутивно экспрессирующие человеческий TRβ и содержащие репортерный ген люциферазы, функционально связанный с TRβ-реактивным промотором, были приобретены у

Indigo Biosciences (Стейт Колледж, Пенсильвания). Клетки обрабатывали различной концентрацией T3 или AOH1160 в течение 24 ч. Влияние каждого соединения на активность TRβ было исследовано путем измерения экспрессии репортерного гена люциферазы в соответствии с инструкцией производителя.

Пример 8. Оценка клоногенности.

Триста человеческих клеток SK-N-DZ NB высевали на 60-миллиметровую чашку для культивирования ткани. После прикрепления в течение ночи клетки обрабатывали с или без различными концентрациями цисплатина в присутствии или в отсутствие 500 нМ AOH1160 в течение 18 ч. Клетки дважды промывали питательной средой и культивировали в свежей питательной среде в течение 3 недель, чтобы позволить выжившим клеткам образовать колонии. Питательную среду меняли каждые 3 дня на протяжении всего эксперимента. Колонии, образовавшиеся в каждых условиях обработки, подсчитывали после окрашивания 0,5% кристаллическим фиолетовым.

Пример 9. Вестерн-блоттинг.

Клетки растворяли в образце буферного раствора Laemmli в планшете. Все клеточные экстракты обрабатывали ультразвуком и белки в лизате разделили с использованием 4-12% ДСН полиакриламидного геля и реплики разделенных белков получали промоканием на нитроцеллюлозной мембране. Антитела, специфичные к H2A.X, расщепленные каспазы-3, полноразмерные каспазы-3 или расщепленные каспазы-9, были приобретены в Cell Signaling Technology (Данверс, Массачусетс). Антитело анти-γH2A.X было приобретено у Millipore. Мембрану блокировали 5% обезжиренным сухим молоком и инкубировали индивидуально с каждым из данных антител, растворенных в блокирующем буфере. После инкубации со вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой, представляющий интерес белок был обнаружен с использованием набора ECL, приобретенного у Thermo Fisher Scientific (Уолтем, Массачусетс).

Пример 10. In vivo модель опухоли.

Все эксперименты с живыми животными проводились в строгом соответствии с рекомендациями Руководства по уходу и использованию лабораторных животных Национальных институтов здоровья. Протокол (№ 11034) был рассмотрен и одобрен Комитетом по защите здоровья и защите City of Hope. Голые мыши в возрасте 6-8 недель были приобретены в Jackson Laboratory (Бар Харбор, Мэн). Клетки SK-N-BE (2) выращивали и дважды промывали в PBS. Клетки суспендировали в Matrigel (BD Biosciences) при 5×10^7/мл. 0,1 мл суспендированных клеток подкожно вводили в правую боковую поверхность каждой из 40 голых мышей. Дозировочный раствор 5 мг/мл AOH1160 был приготовлен в растворе соответствующего количества AOH1160 в дозирующей несущей среде 1% карбоксиметилцеллюлозы и 0,5% Твин 80. Мышей случайным образом группировали в две группы по 20 мышей в каждой группе. Мышей обрабатывали 30 мг/кг AOH1160 или несущей средой два раза в день путем гаважа на протяжении всего эксперимента, начиная через день после инъекции опухолевых клеток. Контроль за мышами осуществляли два раза в неделю для обнаружения любых признаков побочных эффектов. Вес животных измеряли, как показатель токсичности соединения. В конце эксперимента опухоли выделяли из умерших мышей и измеряли их массы.

Пример 11. Идентификация и характеристика соединений.

Чтобы идентифицировать малые молекулы, которые нацелены на поверхность PCNA и FEN1, мы начали с известных кристаллических структур комплекса PCNA/FEN1, которые доступны из базы данных белков RCSB. Чтобы повысить вероятность идентификации новых малых молекул, специально предназначенных для caPCNA, мы сосредоточили наш виртуальный скрининг на связывающем кармане в PCNA, обозначенном остатками L126 и Y133, и базах данных скрининга, состоящих из более чем 6,8 миллионов химических структур, доступных на AMRI. Набор 57 соединений, идентифицированных с помощью виртуального скрининга, был получен и дополнительно испытан в анализе жизнеспособности клеток. Соединение (AOH39) было выбрано для дальнейшего развития из-за его противораковой активности и селективности. Соединение является токсичным для нескольких линий клеток НБ с IC_{50} в диапазоне от 1,3 до 2,8 мкМ. Оно намного менее токсично для злокачественных клеток, включая одноядерные клетки периферической крови человека (PBMC) и стволовые клетки нервного гребня человека (7SM0032) с IC_{50} 15,4 мкМ и около 100 мкМ на данных клетках соответственно, что указывает на то, что данное соединение селективно ингибирует рост раковых клеток НБ.

Для изучения возможных механизмов комплексной противоопухолевой активности мы провели анализ клеточного цикла и обнаружили, что обработка соединением вызывала арест клеточного цикла на фазах S и G2, что указывало на вмешательство репликации и репарации ДНК. Уже через 24 ч после обработки клетки начинают умирать из-за апоптоза, о чем свидетельствует рост суб-G1 популяции клеток. Арест S и G2 при обработке совпадает с повышением внутриклеточных уровней γH2A.X, что указывает на накопление двухцепочечных разрывов ДНК (DSB). DSB, если они не разрешены во времени, являются смертельными для клеток. Клетки имеют дело с двухцепочечными разрывами ДНК в основном через СК-опосредованные пути репарации ДНК в фазе G1 и ГР-опосредованные пути в фазах S и G2 [24, 25]. Были созданы репортерные клеточные линии для контроля каждого из указанных путей репарации ДНК [23]. Данные линии клеток содержат кассету-репортер GFP, разрушенную введением сайта(ов) распозна-

вания для эндонуклеазы I-SceI. Внедрение экзогенного I-SceI создает DSB в репортерах. Каждый репортер разработан таким образом, что восстановление DSB(ов), вызванных I-SceI определенным путем, может привести к восстановлению кассеты GFP: ГР для DR-GFP и EJ для EJ5-GFP. Следовательно, относительное преобладание GFP-положительных клеток, определяемое проточной цитометрией, отражает эффективность соответствующих путей репарации DSB в данных репортерных клеточных линиях. Используя эти охарактеризованные репортерные клеточные линии, мы обнаружили, что лечение ингибирует ГР-опосредованную репарацию ДНК, не оказывая никакого статистически значимого влияния на EJ. В совокупности данные результаты демонстрируют, что соединение мешает синтезу ДНК и ГР-опосредованной репарации ДНК, вызывая накопление повреждений ДНК и арест клеточного цикла S и G2.

Пример 12. Действие AOH1160 неожиданно улучшилось по сравнению с предшествующим соединением.

Для улучшения противоопухолевой способности соединений при сохранении его благоприятной селективности синтезировали и тестировали ряд соединений. Одно соединение (AOH1160) (фиг. 1A) является значительно более активным, чем предшествующее соединение для уничтожения клеток НБ с IC_{50} в диапазоне от 0,18 до 0,22 мкМ (фиг. 1B). Кроме того, AOH1160 менее токсично для доброкачественных клеток PBMC и 7SM0032, чем AOH39. Совокупные улучшения в эффективности и селективности приводят к значительному улучшению терапевтического окна (фиг. 1B). AOH1160 тестировали на широком диапазоне доброкачественных клеток, включая первичные эпителиальные клетки молочной железы человека и мелкие клетки эпителия дыхательных путей, и значительная токсичность в данных клетках не обнаруживалась до концентрации 10 мкМ. Хотя AOH1160 обладает определенным субструктурным сходством с T3 и T2AA, оба известных лиганда PCNA со значительной активностью тиреоидного гормона (TR) [19], AOH1160 не проявляли активности гормона щитовидной железы в анализе по гену-репортеру TR (фиг. 1C).

Кроме того, был проведен скрининг многочисленных аналогов, связанных с AOH1160, на многочисленных линиях клеток нейробластомы для противораковой активности (табл. 2). AOH1160 подвергли скринингу на противораковую активность в дополнительных линиях раковых клеток, помимо нейробластомы (табл. 3).

Чтобы получить дальнейшее структурное представление о связывании AOH1160 с PCNA, для моделирования лучшего связывания сайта и положения связывания использовали внутреннюю компьютерную программу, основанную на методологии многостороннего докинга (AAD) [20] AOH1160. В отличие от стратегии виртуального скрининга, ориентированной на связывающий карман, обозначенный L126 и Y133, подход AAD позволяет малой молекуле искать всю поверхность белка-мишени для сайта связывания, которая имеет самый низкий показатель докинга. Метод докинга AAD был подтвержден путем моделирования связывания T3, известного ингибитора PCNA [19], с PCNA. Предсказанное программой положение модели T3 составляет всего 0,47 Å в среднеквадратичном отклонении (RMSD), что указано в кристаллографическом исследовании комплекса T3/PCNA (PDB: 3vkx), что указывает на то, что расчет хорошо согласуется с кристаллографическими результатами. Используя данную программу, было обнаружено, что AOH1160 связывается с тем же самым связывающим карманом, что и T3 в PCNA (фиг. 1D). Модель также указала на то, что аффинность связывания AOH1160 и AOH39 с PCNA составляет -5,54 ккал/моль и -4,62 ккал/моль соответственно, что указывает на около 5-кратное усиление в аффинности связывания AOH1160 с PCNA по сравнению с AOH39. Вычисленная разница в аффинности связывания с PCNA хорошо согласуется с 6-7-кратным увеличением активности соединения, наблюдаемой в анализах жизнеспособности клеток (фиг. 1B).

Чтобы проверить, конкурирует ли AOH1160 с T3 за связывание с PCNA, взаимодействие обоих соединений с PCNA анализировали методом разностной ЯМР-спектроскопии с переносом насыщения (STD) ЯМР [26]. STD ЯМР представляет собой метод обнаружения связывания малых лигандов с большими белками путем наблюдения полученного подавления сигналов ЯМР малых лигандов. Эксперимент STD ЯМР T3 показал, что связывание T3 с PCNA приводит к более резкому снижению сигнала у протонов d, e и f, чем при протонах a и b (фиг. 1E, спектр 1 и 2), что указывает на то, что ароматическое кольцо, содержащее протоны d, e и f T3, образуют более тесный контакт с PCNA, чем остальные в T3. Данное структурное положение согласуется с кристаллической структурой T3 в комплексе с PCNA (PDB: 3VKX). AOH1160 значительно уменьшало STD T3, о чем свидетельствует меньшее снижение сигналов протонов d, e и f в присутствии AOH1160, чем в его отсутствие (фиг. 1E, спектр 4 и 2), что указывает на то, что AOH1160 конкурирует с T3 за связывание с PCNA. Способность 3,2 мкМ AOH1160 эффективно конкурировать с 29 мкМ T3 согласуется с тем, что AOH1160 является гораздо более активным соединением, чем T3, в анализе жизнеспособности клеток ([19] и фиг. 1B).

Пример 13. AOH1160 вызывает арест клеточного цикла, накопление повреждения ДНК и апоптоза в субмикромолярных концентрациях.

AOH1160 обусловливает арест клеточного цикла (фиг. 2A), повышает уровни γH2A.X (фиг. 2B) и апоптоза, о чем свидетельствует увеличение популяции суб-G1 (фиг. 2A) и положительный результат TUNEL (фиг. 2B) в клетках НБ. Увеличение апоптоза в клетках НБ совпадает с активацией каспазы-3 и каспазы-9, что предполагает участие двух данных каспаз в индуцированном AOH1160 апоптозе. В соот-

ветствии с отсутствием токсичности для злокачественных клеток в анализе жизнеспособности клеток, AOH1160 существенно не изменяет профили клеточного цикла клеток 7SM0032 (фиг. 2A). Оно не повышает ни внутриклеточный уровень γH2A.X (фиг. 2B), ни обусловливает апоптоз в клетках 7SM0032 (фиг. 2C и 2D).

Пример 14. AOH1160 ингибирует ГР-опосредованную репарацию DSB и сенсибилизирует клетки НБ к цисплатину.

AOH1160 блокирует репарацию ДНК в DR-GFP, но не в клетках EJ5-GFP, указывая, что он избирательно ингибирует ГР-опосредованную репарацию ДНК (фиг. 3A и 3B). ГР-опосредованная репарация ДНК играет важную роль в восстановлении сшитой ДНК, вызванную химиотерапевтическими препаратами, такими как цисплатин [27, 28]. Оценку клоногенности выполнили для исследования того, будет ли AOH1160 увеличивать чувствительность клеток НБ к цисплатину. Клетки SK-N-DZ обработали с или без разнообразных концентраций цисплатина в присутствии или в отсутствие 500 нМ AOH1160 в течение 18 ч. Клетки промывали и культивировали в свежей питательной среде в отсутствие какого-либо агента в течение 3 недель, чтобы обеспечить образование колоний. Как изображено на фиг. 5, клетки SK-N-DZ более чувствительны к терапии цисплатином в присутствии AOH1160, чем в его отсутствие, демонстрируя потенциал от объединения AOH1160 с обычными химиотерапевтическими лекарственными средствами при лечении пациентов с НБ.

Пример 15. AOH1160 ингибирует рост опухоли у животных.

Учитывая активность и благоприятные терапевтические свойства AOH1160, его эффективность была проверена у голых мышей, несущих опухоли ксенотрансплантата, полученные из клеток SK-N-BE2 (c). AOH1160 вводили мышам по 30 мг/кг два раза в день (двухкратная) кормлением путем гаважа, соединение значительно уменьшало их опухолевую массу (фиг. 6A и 6B) по сравнению с контрольными группами, которым давали только несущую среду. Потерю веса у животных контролировали на протяжении всего эксперимента в виде показателя токсичности. AOH1160 не вызывало никакой гибели или значительной потери веса у подопытных животных (фиг. 6A и 6B), включая контрольную группу мышей, не несущих опухоли. Данные свойства AOH1160 in vivo доказывают терапевтический потенциал данного соединения при лечении НБ.

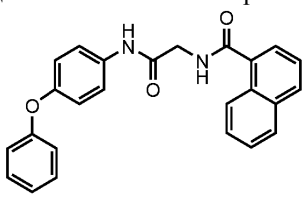
Таблица 2

Фармакокинетика (ФК) AOH1160 у животных

Крыса ПО доза: 20 мг/кг					
Дозировка	$T_{1/2}$ (ч)	$C_{макс}$ (нг/мл)	$T_{макс}$ (ч)	$AUC_{0-беск.}$ (нг/мл*ч)	F(%)
Однократная	3,8 ± 31	50 ± 31	3,3 ± 2,3	383 ± 110	НЕТ ДАННЫХ
Двухкратная	4,3 ± 1,7	73 ± 23	6,0 ± 0,0	429 ± 195	НЕТ ДАННЫХ

Пример 16. Дополнительные аналоги для определения зависимости активности лекарственного вещества от структуры.

Предусмотрены конкретные аналоги, такие как аналог N-замещенный по бензольному кольцу. Например, N-замещение в орто-положении в бензольном кольце вместе с N-замещеним в орто-положении в нафталине. Дополнительные предусмотренные аналоги включают кислородсодержащие аналоги по положению 4 в пиридине; пара-положение может обеспечить большую гибкость бензольного кольца A. Интересно перенести фенильное кольцо A из AOH1160 из орто- в пара-положение формулы



.

Как изображено на фиг. 7, эффект AOH1160 на рост панели NCI-60, который состоит из 60 линий раковых клеток, представляющих 9 основных типов рака, был испытан в исследовании с 5 дозами. Приведены значения Log IC_{50}, определенные для каждой клеточной линии. Медиана IC_{50} для данной панели клеточных линий составляет около 320 нМ или $3{,}2\times10^{-7}$ М (значение Log соответствует -6,5 на графике).

AOH1160 деградировало в плазме, собранной из мыши Balb/c дикого типа, см. фиг. 8A-8B. Анализ метаболитов AOH1160 с помощью жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (ЖХ-МС) показал, что соединение было деградировано путем амидного расщепления, как показано на левой панели. Дан-

ное амидное расщепление катализировалось карбоксиэстеразой ES-1, которая экспрессируется в высокой степени у грызунов, но не значительно экспрессируется в крови высших видов млекопитающих. AOH1160 стабильно в плазме собак, обезьян и человека, а также в плазме мышей с дефицитом ES-1 (Es1e/SCID). Стабильность AOH1160 у мышей Es1e/SCID не только доказала, что ES-1 ответственна за быструю деградацию AOH1160, но также идентифицировала модель мыши, которая имитирует ферментативную среду человека для фармакологического исследования AOH1160.

Фармакокинетическое исследование важно, чтобы определить, сколько лекарственного средства/соединения животных действительно получают. В данном исследовании соединение перорально давали мышам Es1e/SCID в недавно разработанной композиции с концентрацией 20 мг/кг. Образцы плазмы собирали через 6 временных точек после получения дозы. Концентрацию AOH1160 в плазме определяли с помощью МС, как изображено на фиг. 9.

Ингибирование опухоли роста ксенотрансплантата, полученного из трижды отрицательной клеточной линии рака (MDA-MB-436).

Мышам, несущим опухоли ксенотрансплантата, давали только несущую среду или 40 мг/кг AOH1160 во время исследования. Изображены объемы опухолей (фиг. 10A) и веса тела мыши (фиг. 10B) в ходе исследования. Мышей Es1e/SCID, используемых в данном исследовании, обрабатывали только несущей средой (алмаз) или 40 мг/кг AOH1160 (квадрат) один раз в день. AOH1160 ингибировало рост опухоли, но не вызывало значительной потери веса.

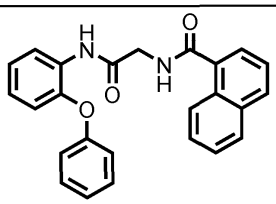
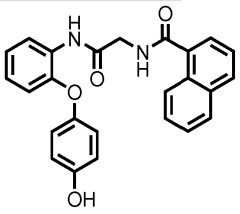
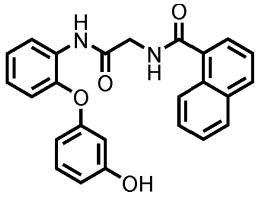
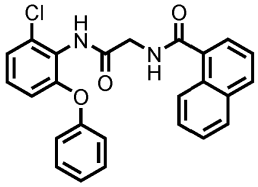
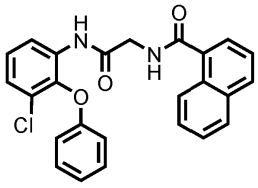
Печень является основным органом, ответственным за метаболизм лекарственных средств. Мы тестировали стабильность AOH1160 в анализе микросом печени (фиг. 11). Анализируя метаболиты, мы определили основной путь, ответственный за метаболизм AOH1160. AOH1160 в основном метаболизировался моно- и дигидроксилированием в НАДФН-зависимом виде с помощью микросом печени человека.

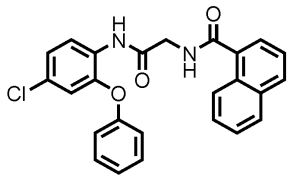
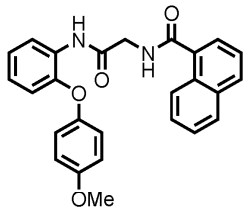
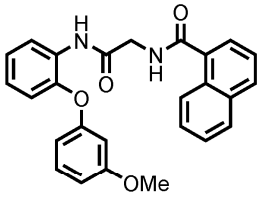
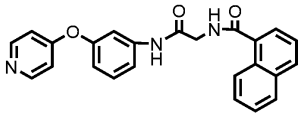
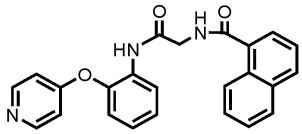
Соединение (AOH1160) вводили мышам, несущим опухоль, один раз в неделю. В клетках рака головного мозга, используемых в этом исследовании, содержится люцифераза. Для измерения роста опухоли люциферин вводили в каждую мышь. Относительный рост опухолей у живых мышей определяли путем измерения люминесцентных сигналов с помощью ПЗС-камеры. Соединение ингибирует рост опухоли головного мозга.

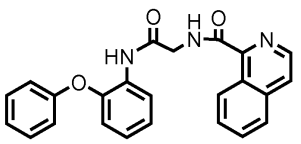
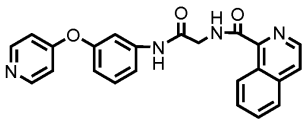
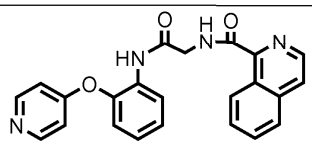
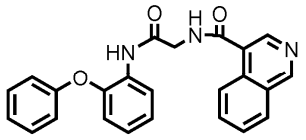
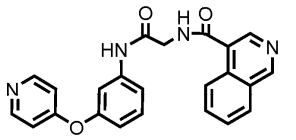
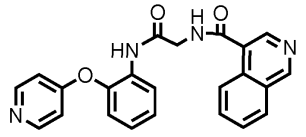
Поскольку было обнаружено, что AOH1160 метаболизируется главным образом посредством гидроксилирования в печени, мы синтезировали несколько аналогов AOH1160, некоторые из которых имитируют гидроксилированный AOH1160. Данные аналоги используются в качестве стандарта, чтобы помочь определить, где гидроксильная группа присоединена в AOH1160 в печени. Интересно, что большинство гидроксилированных аналогов AOH1160, которые мы тестировали до сих пор, имели сходные противораковые активности, такие как AOH1160. Мы также синтезировали несколько аналогов AOH1160, в которых о-метильная группа была присоединена к AOH1160. Было установлено, что один такой аналог AOH1996, иначе называемый PCNA7, фиг. 13E, является стабильным в анализе микросом печени.

Подобно AOH1160, AOH1996 избирательно убивает нейробластому (фиг. 14A) и мелкоклеточные раковые клетки легкого (фиг. 14B) при концентрациях ниже микромолярных. Данное соединение обладает минимальной токсичностью для доброкачественных клеток, включая стволовые клетки нервного гребня (7SM0032), человеческие эпителиальные клетки (hSAEC) и PBMC. Кроме того, аналогично AOH1160, AOH1996 вызывали арест клеточного цикла S/G2 в клетках нейробластомы (SH-SY5Y и SK-N-BE (2) c), но мало влияли на нормальные клетки (7SM0032).

Таблица 3

ID соединения	Структуры	IC50 (нМ)				
		SK-N-BE(2)c	SK-N-DZ	SK-N-AS	PBMC	7SM0032
AOH1160		325,5	237,75	107,65	>20000	>20000
PCNA1		490	467	156,85	>20000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
PCNA2		485	539	192	>20000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
PCNA3						
PCNA3A						

PCNA 4		500	447,2	185, 35	> 20000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
PCNA 6		234	271	91	> 20000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
PCNA 7/ AOH1 996		236	288	125	> 20000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
#1161	 IC50=21,6 мкМ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	21600	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
#1162	 IC50 > 50 мкМ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	> 50000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ

#1165	 IC50=35 мкМ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	35000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
#1166	 IC50=34 мкМ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	> 30000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
#1167	 IC50=4,2 мкМ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
#1175	 IC50 > 30 мкМ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	> 30000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
#1176		НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	> 30000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
#1177		НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛ

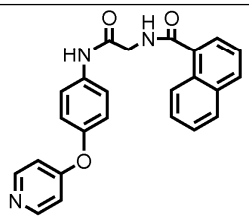
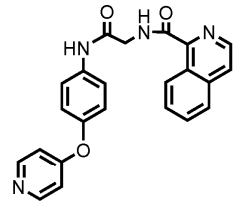
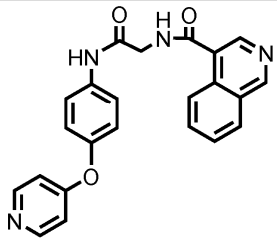
	IC50 > 30 мкМ					И
#1178	 IC50 =1,10 мкМ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	1100	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
АОН1179	 IC50 > 30 мкМ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	> 30000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ
АОН1180	 IC50 > 30 мкМ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	> 30000	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ

Таблица 4

	АОН1160 IC_{50} (нМ)	**Форма рака**
НОР-62	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	Немелкоклеточный рак легкого
EKVX	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	Немелкоклеточный рак легкого
SK-MEL-28	НЕ ОПРЕДЕЛЯЛИ	Меланома
HCT-116	102	Рак толстой кишки
NCI-H23	194	Немелкоклеточный рак легкого
DU-145	200	Рак предстательной железы
NCI-H322M	157	Немелкоклеточный рак лсгкого
HCT-15	133	Рак толстой кишки
OVCAR-8	204	Рак яичников
A549	173	Немелкоклеточный рак легкого
HL-60	128	Лейкоз

Таблица 5

Панель-тест NCI-60. GI_{50} указанных соединений на панели раковых клеток NCI-60.
Эффект указанных соединений на рост панели NCI-60, который состоит из 60 линий раковых клеток, представляющих 9 основных типов рака, был испытан в исследовании с 5 дозами.
Показаны GI_{50} (концентрация лекарственного средства, обеспечивающая ингибирование роста 50%), значения (M), определенные для каждой клеточной линии

Клеточные линии	AOH1160	PCNA1	PCNA2	PCNA6	PCNA7/AOH1996
CCRF-CEM	3,47E-07	9,33E-07	4,17E-06	9,12E-07	3,63E-07
HL-60(TB)	2,69E-07	7,08E-07	1,32E-06	6,17E-07	8,13E-08
K-562	7,08E-08	5,01E-07	1,05E-06	1,45E-07	1,29E-07
MOLT-4	3,47E-07	1,20E-06	4,90E-06	9,55E-07	6,61E-07
RPMI-8226	3,16E-07	9,77E-07	8,13E-06	1,12E-06	9,55E-07
SR	8,32E-08	4,57E-07	1,05E-06	1,66E-07	1,15E-07
A549/ATCC	4,57E-07	1,48E-06	9,55E-06	1,26E-06	3,16E-07
EKVX	7,76E-07	1,17E-06	8,91E-06	1,38E-06	1,29E-06
HOP-62	3,55E-07	1,35E-06	8,13E-06	7,24E-07	3,02E-07
HOP-92	2,24E-06	2,51E-05	2,51E-05	2,51E-05	2.04E-07
NCI-H226	2,19E-06	4,79E-06	2,51E-05	4,27E-06	2,51E-06
NCI-H23	6,61E-07	2,14E-06	1,58E-05	1,29E-06	7,41E-07
NCI-H322M	6,31E-07	1,15E-06	1,07E-05	1,23E-06	1,29E-06
NCI-H460	3,31E-07	9,77E-07	5,75E-06	8,51E-07	2,95E-07
NCI-H522	1,51E-07	8,51E-07	1,62E-06	1,95E-07	1,78E-07
COLO 205	3,09E-07	7,94E-07	1,48E-05	6,46E-07	2,82E-07
HCC-2998	7,08E-07	8,91E-06	2,51E-05	1,41E-06	1,26E-06
HCT-116	3,24E-07	9,77E-07	1,38E-06	6,17E-07	9,55E-08
HCT-15	2,45E-07	9,12E-07	3,16E-06	5,89E-07	1,29E-07
HT29	2,88E-07	1,00E-06	2,14E-05	5,75E-07	1,10E-07
KM12	2,88E-07	9,12E-07	2,19E-06	5,75E-07	1,91E-07
SW-620	2,82E-07	9,12E-07	3,09E-06	6,76E-07	1,66E-07
SF-268	4,37E-07	3,31E-06	2,09E-05	2,04E-06	5,50E-07
SF-295	2,51E-07	6,17E-07	2,19E-06	3,98E-07	1,12E-07
SF-539	2,40E-07	6,92E-07	4,07E-06	5,75E-07	2,24E-07
SNB-19	4,57E-07	1,41E-06	8,71E-06	1,23E-06	6,17E-07
SNB-75	2,29E-07	5,89E-07	3,31E-06		1,29E-07
U251	3,31E-07	1,41E-06	8,32E-06	1,05E-06	2,40E-07
LOX IMVI	3,09E-07	1,74E-06	1,51E-05	1,35E-06	2,69E-07
MALME-3M	1,00E-05		5,89E-06	2,51E-05	1,70E-05

M14	2,75E-07	6,92E-07	1,55E-06	5,50E-07	1,58E-07
MDA-MB-435	4,27E-08	1,62E-07	7,59E-07	8,32E-08	7,08E-08
SK-MEL-2	2,69E-07	2,51E-05	2,51E-05	2,29E-06	1,82E-07
SK-MEL-28	8,13E-07	8,51E-07	1,86E-06	3,80E-07	4,37E-06
SK-MEL-5	2,63E-07	2,51E-05	2,51E-05	2,51E-05	2,19E-07
UACC-62	1,78E-07	1,17E-06	1,62E-06	5,62E-07	2,09E-07
IGROV1	9,12E-07	2,34E-06	1,00E-05	1,58E-06	1,05E-06
OVCAR-3	1,91E-07	7,41E-07	1,51E-06	3,89E-07	1,00E-07
OVCAR-4	4,57E-06	2,82E-06	2,51E-05	2,24E-06	7,76E-07
OVCAR-5	5,25E-07	6,31E-06	2,51E-05	2,00E-06	1,12E-06
OVCAR-8	3,16E-07	1,32E-06	1,15E-05	1,15E-06	6,92E-07
NCI/ADR-RES	2,40E-07	1,20E-06	7,94E-06	4,27E-07	2,40E-07
SK-OV-3	3,98E-07	1,58E-06	1,29E-05	1,02E-06	4,90E-07
786-0	4,47E-07	1,05E-06	1,00E-05	1,15E-06	1,82E-07
A498	2,57E-07	1,02E-06	5,13E-06	5,62E-07	1,15E-07
ACHN	8,32E-07	1,86E-06	1,74E-05	1,51E-06	3,98E-07
CAKI-1	3,55E-07				9,12E-07
RXF 393	1,86E-07	5,01E-07	4,17E-06	4,90E-07	1,66E-07
SN12C	5,89E-07	2,19E-06	2,51E-05	2,29E-06	1,45E-06
TK-10	6,17E-07	1,70E-05	2,51E-05	2,14E-06	1,58E-06
UO-31	6,46E-07	1,78E-06	1,66E-05	1,48E-06	1,82E-06
PC-3	3,02E-07	1.32E-06	7,08E-06	1,05E-06	2,82E-07
DU-145	3,24E-07	1,15E-06	9,55E-06	1,02E-06	7,08E-07
MCF7	3,09E-07	8,51E-07	4,47E-06	2,57E-07	1,00E-07
MDA-MB-231/ATCC	9,77E-07	3,16E-06	1,78E-05	2,24E-06	7,76E-07
HS 578T	3,63E-07	1,35E-06	5,75E-06	1,70E-06	3,80E-07
BT-549	4,07E-07	1,62E-06	2,51E-05	1,12E-06	2,95E-07
T-47D	5,37E-07	1,55E-06	9,77E-06	2,51E-06	1,38E-07
MDA-MB-468	3,24E-07	5,50E-07	3,55E-06	4,57E-07	3,31E-07

Таблица 6

Клеточные линии в табл. 5, классифицированные по виду клеточной линии рака, представляют собой

Рак	Клеточная линия
Рак груди	BT-549, HS 578T, MCF7, MDA-MB-

	231/ATCC, MDA-MB-468, T-47D
Рак центральной нервной системы (ЦНС)	SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75, U251
Рак толстой кишки	COLO 208, HCC-2998, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12, SW-620
Лейкоз/Миелома	CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226, SR
Меланома	LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257, UACC-62
Немелкоклеточный рак легкого	A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460, NCI-H522
Рак яичников	IGROV1, NCI/ADR-RES, OVCAR-3, OVCAR-4, OVCAR-5, OVCAR-8, SK-OV-3
Рак предстательной железы	DU-145, PC-3
Рак почек	786-0, A498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN12C, TK-10, UO-31

Ссылки.

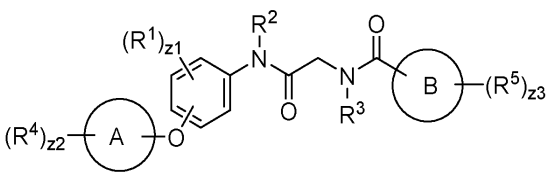
Brodeur, G.M., Nat Rev Cancer, 2003. 3(3): p. 203-16. 2. De Bernardi, B., et al., J Clin Oncol, 2009. 27(7): p. 1034-40. 3. Bhatnagar, S.N. и Y.K. Sarin, Indian J Pediatr, 2012. 79(6): p. 787-92. 4. Armstrong, G.T., et al., J Clin Oncol, 2011. 29(22): p. 3056-64. 5. Maris, J.M., et al., Lancet, 2007. 369(9579): p. 2106-20. 6. Park, J.R., A. Eggert и H. Caron, Hematol Oncol Clin North Am, 2010. 24(1): p. 65-86. 7. Aaltomaa, S., P. Lipponen и K. Syrjanen, Anticancer Res, 1993. 13(2): p. 533-8. 8. Chu, J.S., C.S. Huang и K.J. Chang, Cancer Lett, 1998. 131(2): p. 145-52. 9. Tahan, S.R., et al., Cancer, 1993. 71(11): p. 3552-9. 10. Strzalka, W. и A. Ziemienowicz, Ann Bot, 2011. 107(7): p. 1127-40. 11. Stoimenov, I. и T. Helleday, Biochem Soc Trans, 2009. 37(Pt 3): p. 605-13. 12. Krishna, T.S., et al., Cell, 1994. 79(7): p. 1233-43. 13. Waga, S., et al., Nature, 1994. 369(6481): p. 574-8. 14. Ducoux, M., et al., J

Biol Chem, 2001. 276(52): p. 49258-66. 15. Warbrick, E., et al., Oncogene, 1997. 14(19): p. 2313-21. 16. Malkas, L.H., et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. 103(51): p. 19472-7. 17. Hoelz, D.J., et al., Proteomics, 2006. 6(17): p. 4808-16. 18. Gu, L., et al., PLoS One, 2014. 9(4): p. e94773. 19. Punchihewa, C., et al., J Biol Chem, 2012. 287(17): p. 14289-300. 20. Friesner, R.A., et al., J Med Chem, 2006. 49(21): p. 6177-96. 21. Phillips, J.C., et al., J Comput Chem, 2005. 26(16): p. 1781-802. 22. Bennardo, N., et al., PLoS Genet, 2008. 4(6): p. e1000110. 23. Gunn, A., et al., J Biol Chem, 2011. 286(49): p. 42470-82. 24. Rothkamm, K., et al., Mol Cell Biol, 2003. 23(16): p. 5706-15. 25. Shibata, A., et al., EMBO J, 2011. 30(6): p. 1079-92. 26. Mayer, M. и B. Meyer, J Am Chem Soc, 2001. 123(25): p. 6108-17. 27. Al-Minawi, A.Z., et al., Nucleic Acids Res, 2009. 37(19): p. 6400-13. 28. Raschle, M., et al., Cell, 2008. 134(6): p. 969-80. 29. Capdeville, R., et al., Nat Rev Drug Discov, 2002. 1(7): p. 493-502. 30. Burris, H.A., 3rd, Oncologist, 2004. 9 Suppl 3: p. 10-5. 31. Flaherty, K.T., et al., N Engl J Med, 2012. 367(18): p. 1694-703. 32. Santoro, A., et al., Lancet Oncol, 2013. 14(1): p. 55-63. 33. Verstovsek, S., et al., N Engl J Med, 2012. 366(9): p. 799-807. 34. Vogel, C.L., et al., J Clin Oncol, 2002. 20(3): p. 719-26. 35. Von Hoff, D.D., et al., N Engl J Med, 2009. 361(12): p. 1164-72. 36. Bardelli, A. и S. Siena, J Clin Oncol, 2010. 28(7): p. 1254-61. 37. Janne, P.A., N. Gray и J. Settleman, Nat Rev Drug Discov, 2009. 8(9): p. 709-23. 38. Sierra, J.R., V. Cepero и S. Giordano, Mol Cancer, 2010. 9: p. 75. 39. Muller, R., et alPLoS One, 2013. 8(7): p. e70430. 40. Tan, Z., et al., Mol Pharmacol, 2012. 81(6): p. 811-9. 41. Yu, Y.L., et al., PLoS One, 2013. 8(4): p. e61362. 42. Zhao, H., et al., Mol Cancer Ther, 2011. 10(1): p. 29-36.

Понятно, что примеры и варианты реализации изобретения, описанные в данном документе, предназначены только для иллюстративных целей и что разнообразные модификации или изменения в свете этого будут предложены специалистам в данной области техники и должны быть включены в дух и сферу применения данной заявки и объем прилагаемой формулы изобретения. Все публикации, патенты и патентные заявки, приведенные в данном документе, настоящим включены в полном объеме в качестве ссылки во всех отношениях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где кольцо A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой нафтил или изохинолинил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, -CN, -OH, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, R^{30}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{30}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{30}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{30} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{30}_3, CHX^{30}_2, CH_2X^{30}, OCH_2X^{30}, $OCHX^{30}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{30}_3, R^{31}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{31}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{31}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{31} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{31}_3, CHX^{31}_2, CH_2X^{31}, OCH_2X^{31}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{31}_3, $OCHX^{31}_2$, R^{32}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{32}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{32}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^4 независимо представляет собой незамещенный или R^{39}-замещенный 2-10-членный гетероалкил, галоген, CX^4_3, CHX^4_2, CH_2X^4, OCH_2X^4, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, R^{39}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{39}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{39}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{39}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{39}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{39} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{39}_3, CHX^{39}_2, CH_2X^{39}, OCH_2X^{39}, $OCHX^{39}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{39}_3, $OCHX^{39}_2$, R^{40}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{40}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{40}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{40} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{40}_3, CHX^{40}_2, CH_2X^{40}, OCH_2X^{40}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{40}_3, $OCHX^{40}_2$, R^{41}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{41}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{41}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой галоген, CX^5_3, CHX^5_2, $-CH_2X^5$, OCH_2X^5, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, R^{42}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{42}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{42}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{42} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{42}_3, CHX^{42}_2, CH_2X^{42}, OCH_2X^{42}, $OCHX^{42}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{42}_3, $OCHX^{42}_2$, R^{43}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{43}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{43}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{43} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{43}_3, CHX^{43}_2, CH_2X^{43}, OCH_2X^{43}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(=O)NHNH_2$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC(=O)H$, $-NHC(O)-OH$, NHOH, OCX^{43}_3, $OCHX^{43}_2$, R^{44}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{44}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{44}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{32}, R^{41} и R^{44} независимо представляют собой оксо, галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$,

$-OCHF_2$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-OCH_2Cl$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-OCH_2Br$, $-OCBr_3$, $-OCHBr_2$, $-CI_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-OCH_2I$, $-OCI_3$, $-OCHI_2$, -CN, -OH, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, -NHOH, незамещенный C_1-C_8-алкил, незамещенный 2-10-членный гетероалкил, незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, незамещенный C_6-C_{10}-арил или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^2 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный изопропил или незамещенный трет-бутил;

R^3 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный изопропил или незамещенный трет-бутил;

z1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

z2 независимо равно целому числу от 0 до 5;

z3 независимо равно целому числу от 0 до 7; и

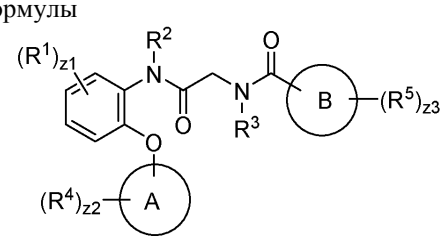
X^1, X^4, X^5, X^{30}, X^{31}, X^{39}, X^{40}, X^{42} и X^{43} независимо представляют собой -Cl, Br, I или F;

каждый гетероалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N, P, Si или S;

каждый гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N, S, Si и P; и

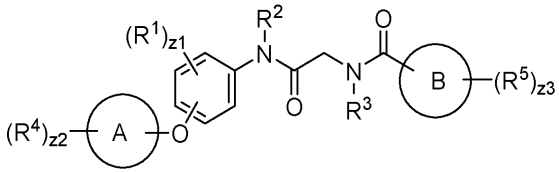
каждый гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

2. Соединение по п.1 формулы



(III).

3. Соединение формулы



(II)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где кольцо A представляет собой фенил или 5-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой хинолинил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, -CN, -OH, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, -NHOH, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, R^{30}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{30}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{30}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{30} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{30}_3, CHX^{30}_2, CH_2X^{30}, OCH_2X^{30}, $OCHX^{30}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^{30}_3, R^{31}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{31}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{31}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{31} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{31}_3, CHX^{31}_2, CH_2X^{31}, OCH_2X^{31}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^{31}_3, $OCHX^{31}_2$, R^{32}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{32}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{32}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^4 независимо представляет собой незамещенный или R^{39}-замещенный 2-10-членный гетероалкил, галоген, CX^4_3, CHX^4_2, CH_2X^4, OCH_2X^4, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, $-NHC(O)$-OH, NHOH, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, R^{39}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{39}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{39}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{39}-замещенный или

незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{39}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{39} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{39}_3, CHX^{39}_2, CH_2X^{39}, OCH_2X^{39}, $OCHX^{39}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{39}_3, $OCHX^{39}_2$, R^{40}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{40}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{40}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{40} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{40}_3, CHX^{40}_2, CH_2X^{40}, OCH_2X^{40}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{40}_3, $OCHX^{40}_2$, R^{41}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{41}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{41}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой галоген, CX^5_3, CHX^5_2, $-CH_2X^5$, OCH_2X^5, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, R^{42}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{42}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{42}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{42} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{42}_3, CHX^{42}_2, CH_2X^{42}, OCH_2X^{42}, $OCHX^{42}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{42}_3, $OCHX^{42}_2$, R^{43}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{43}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{43}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{43} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{43}_3, CHX^{43}_2, CH_2X^{43}, OCH_2X^{43}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{43}_3, $OCHX^{43}_2$, R^{44}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{44}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{44}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{32}, R^{41} и R^{44} независимо представляют собой оксо, галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-OCH_2Cl$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-OCH_2Br$, $-OCBr_3$, $-OCHBr_2$, $-CI_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-OCH_2I$, $-OCI_3$, $-OCHI_2$, -CN, -OH, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, незамещенный C_1-C_8-алкил, незамещенный 2-10-членный гетероалкил, незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, незамещенный C_6-C_{10}-арил или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^2 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный изопропил или незамещенный трет-бутил;

R^3 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный изопропил или незамещенный трет-бутил;

z1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

z2 независимо равно целому числу от 0 до 5;

z3 независимо равно целому числу от 0 до 6; и

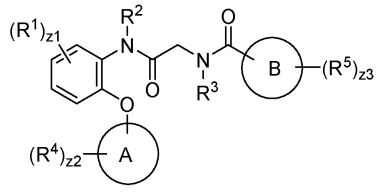
X^1, X^4, X^5, X^{30}, X^{31}, X^{39}, X^{40}, X^{42} и X^{43} независимо представляют собой -Cl, Br, I или F;

каждый гетероалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N, P, Si или S;

каждый гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N, S, Si и P; и

каждый гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

4. Соединение формулы



(III)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где кольцо A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой хинолинил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, -CN, -OH, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, -NHOH, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, R^{30}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{30}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{30}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{30} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{30}_3, CHX^{30}_2, CH_2X^{30}, OCH_2X^{30}, $OCHX^{30}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{30}_3, R^{31}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{31}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{31}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{31} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{31}_3, CHX^{31}_2, CH_2X^{31}, OCH_2X^{31}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{31}_3, $OCHX^{31}_2$, R^{32}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{32}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{32}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^4 независимо представляет собой незамещенный или R^{39}-замещенный 2-10-членный гетероалкил, галоген, CX^4_3, CHX^4_2, CH_2X^4, OCH_2X^4, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, R^{39}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{39}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{39}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{39}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{39}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{39} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{39}_3, CHX^{39}_2, CH_2X^{39}, OCH_2X^{39}, $OCHX^{39}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{39}_3, $OCHX^{39}_2$, R^{40}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{40}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{40}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{40} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{40}_3, CHX^{40}_2, CH_2X^{40}, OCH_2X^{40}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{40}_3, $OCHX^{40}_2$, R^{41}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{41}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{41}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой галоген, CX^5_3, CHX^5_2, $-CH_2X^5$, OCH_2X^5, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, R^{42}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{42}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{42}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{42} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{42}_3, CHX^{42}_2, CH_2X^{42}, OCH_2X^{42}, $OCHX^{42}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{42}_3, $OCHX^{42}_2$, R^{43}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{43}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{43}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{43} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{43}_3, CHX^{43}_2, CH_2X^{43}, OCH_2X^{43}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC{=}(O)NHNH_2$, $-NHC{=}(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, $-NHC{=}(O)H$, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{43}_3, $OCHX^{43}_2$, R^{44}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{44}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{44}-

замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{44}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{32}, R^{41} и R^{44} независимо представляют собой оксо, галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-OCH_2Cl$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-OCH_2Br$, $-OCBr_3$, $-OCHBr_2$, $-CI_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-OCH_2I$, $-OCI_3$, $-OCHI_2$, -CN, -OH, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, незамещенный C_1-C_8-алкил, незамещенный 2-10-членный гетероалкил, незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, незамещенный C_6-C_{10}-арил или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^2 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный изопропил или незамещенный трет-бутил;

R^3 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный изопропил или незамещенный трет-бутил;

z1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

z2 независимо равно целому числу от 0 до 5;

z3 независимо равно целому числу от 0 до 6; и

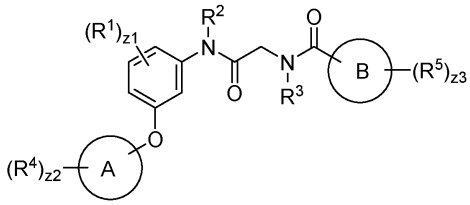
X^1, X^4, X^5, X^{30}, X^{31}, X^{39}, X^{40}, X^{42} и X^{43} независимо представляют собой -Cl, Br, I или F;

каждый гетероалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N, P, Si или S;

каждый гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N, S, Si и P; и

каждый гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

5. Соединение формулы



(IV)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где кольцо A представляет собой фенил или 5-6-членный гетероарил;

кольцо B представляет собой хинолинил;

R^1 независимо представляет собой галоген, CX^1_3, $-CHX^1_2$, $-CH_2X^1$, -CN, -OH, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, $-OCX^1_3$, $-OCHX^1_2$, $-OCH_2X^1$, R^{30}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{30}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{30}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{30}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{30} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{30}_3, CHX^{30}_2, CH_2X^{30}, OCH_2X^{30}, $OCHX^{30}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{30}_3, R^{31}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{31}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{31}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{31}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{31} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{31}_3, CHX^{31}_2, CH_2X^{31}, OCH_2X^{31}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{31}_3, $OCHX^{31}_2$, R^{32}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{32}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{32}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{32}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^4 независимо представляет собой незамещенный или R^{39}-замещенный 2-10-членный гетероалкил, галоген, CX^4_3, CHX^4_2, CH_2X^4, OCH_2X^4, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^4_3, $OCHX^4_2$, R^{39}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{39}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{39}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{39}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{39}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{39} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{39}_3, CHX^{39}_2, CH_2X^{39}, OCH_2X^{39}, $OCHX^{39}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, $-NHC(O)NHNH_2$, $-NHC(O)NH_2$, $-NHSO_2H$, -NHC(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{39}_3, $OCHX^{39}_2$, R^{40}-замещенный или не-

замещенный C_1-C_8-алкил, R^{40}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{40}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{40}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{40} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{40}_3, CHX^{40}_2, CH_2X^{40}, OCH_2X^{40}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{40}_3, $OCHX^{40}_2$, R^{41}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{41}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{41}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{41}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^5 независимо представляет собой галоген, CX^5_3, CHX^5_2, $-CH_2X^5$, OCH_2X^5, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^5_3, $OCHX^5_2$, R^{42}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{42}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{42}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{42}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{42} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{42}_3, CHX^{42}_2, CH_2X^{42}, OCH_2X^{42}, $OCHX^{42}_2$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{42}_3, $OCHX^{42}_2$, R^{43}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{43}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{43}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{43}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{43} независимо представляет собой оксо, галоген, CX^{43}_3, CHX^{43}_2, CH_2X^{43}, OCH_2X^{43}, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, NHOH, OCX^{43}_3, $OCHX^{43}_2$, R^{44}-замещенный или незамещенный C_1-C_8-алкил, R^{44}-замещенный или незамещенный 2-10-членный гетероалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, R^{44}-замещенный или незамещенный C_6-C_{10}-арил или R^{44}-замещенный или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^{32}, R^{41} и R^{44} независимо представляют собой оксо, галоген, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$, $-OCH_2F$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-CCl_3$, $-CHCl_2$, $-CH_2Cl$, $-OCH_2Cl$, $-OCCl_3$, $-OCHCl_2$, $-CBr_3$, $-CHBr_2$, $-CH_2Br$, $-OCH_2Br$, $-OCBr_3$, $-OCHBr_2$, $-CI_3$, $-CHI_2$, $-CH_2I$, $-OCH_2I$, $-OCI_3$, $-OCHI_2$, -CN, -OH, $-NH_2$, -COOH, $-CONH_2$, $-NO_2$, -SH, $-SO_3H$, $-SO_4H$, $-SO_2NH_2$, $-NHNH_2$, $-ONH_2$, -NHC=(O)$NHNH_2$, -NHC=(O)NH_2, $-NHSO_2H$, -NHC=(O)H, -NHC(O)-OH, -NHOH, незамещенный C_1-C_8-алкил, незамещенный 2-10-членный гетероалкил, незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, незамещенный C_6-C_{10}-арил или незамещенный 5-10-членный гетероарил;

R^2 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный изопропил или незамещенный трет-бутил;

R^3 независимо представляет собой водород, незамещенный метил, незамещенный этил, незамещенный изопропил или незамещенный трет-бутил;

z1 независимо равно целому числу от 0 до 4;

z2 независимо равно целому числу от 0 до 5;

z3 независимо равно целому числу от 0 до 6; и

X^1, X^4, X^5, X^{30}, X^{31}, X^{39}, X^{40}, X^{42} и X^{43} независимо представляют собой -Cl, Br, I или F;

каждый гетероалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N, P, Si или S;

каждый гетероциклоалкил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из O, N, S, Si и P; и

каждый гетероарил содержит по меньшей мере один гетероатом, выбранный из N, O и S.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^1 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, незамещенный C_1-C_8-алкил, незамещенный 2-8-членный гетероалкил, незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, незамещенный C_6-C_{10}-арил или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где R^1 независимо представляет собой галоген, OH, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, незамещенный метил или незамещенный метокси.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где z1 равно 1.

9. Соединение по любому из пп.1-5, где z1 равно 0.

10. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, незамещенный C_1-C_8-алкил, незамещенный 2-8-членный гетероалкил, незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, незамещенный C_6-C_{10}-арил или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где R^4 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси.

12. Соединение по любому из пп.1-9, где R^4 независимо представляет собой OR^{14}, где R^{14} представляет собой водород или незамещенный C_1-C_5-алкил.

13. Соединение по п.12, где R^{14} представляет собой водород или незамещенный метил.

14. Соединение по п.12, где R^{14} представляет собой незамещенный метил.

15. Соединение по любому из пп.1-14, где z2 равно 1.

16. Соединение по любому из пп.1-9, где z2 равно 0.

17. Соединение по любому из пп.1-16, где R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, CN, OH, NH_2, COOH, $CONH_2$, NO_2, SH, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, незамещенный C_1-C_8-алкил, незамещенный 2-8-членный гетероалкил, незамещенный C_3-C_8-циклоалкил, незамещенный 3-8-членный гетероциклоалкил, незамещенный C_6-C_{10}-арил или незамещенный 5-10-членный гетероарил.

18. Соединение по любому из пп.1-17, где R^5 независимо представляет собой галоген, CF_3, $-CHF_2$, $-CH_2F$, OCF_3, $OCHF_2$, OCH_2F, OH, незамещенный метил или незамещенный метокси.

19. Соединение по любому из пп.1-16, где z3 равно 0.

20. Соединение по любому из пп.1-19, где R^2 представляет собой водород.

21. Соединение по любому из пп.1-20, где R^3 представляет собой водород.

22. Соединение по любому из пп.1-5, где кольцо A представляет собой фенил.

23. Соединение по пп.1, 2, 4 или 5, где кольцо A представляет собой 5-6-членный гетероарил.

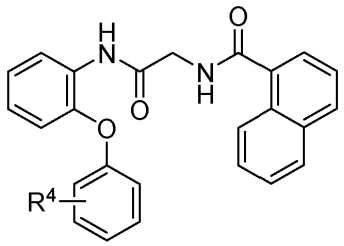
24. Соединение по п.3, где кольцо A представляет собой 5-членный гетероарил.

25. Соединение по пп.1, 2, 4 или 5, где кольцо A представляет собой пиридил.

26. Соединение по п.1 или 2, где кольцо B представляет собой 1-нафтил.

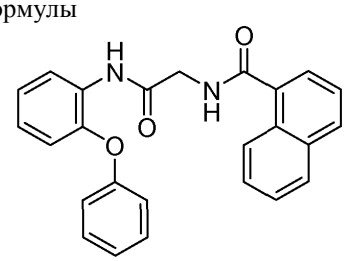
27. Соединение по п.1 или 2, где кольцо B представляет собой изохинолинил.

28. Соединение по п.1 или 2 формулы



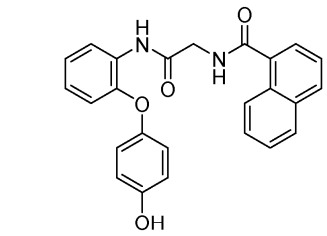
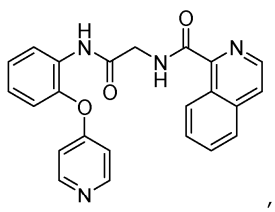
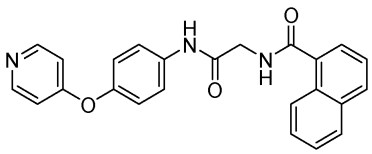
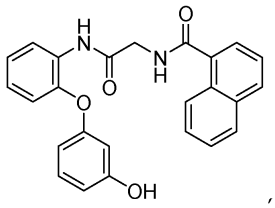
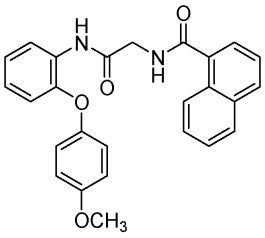
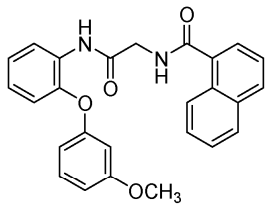
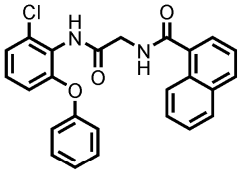
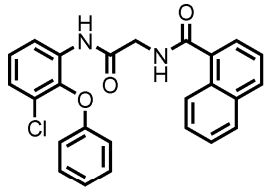
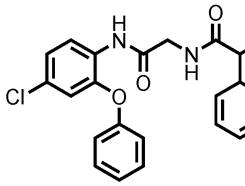
.

29. Соединение по п.1 или 2 формулы



.

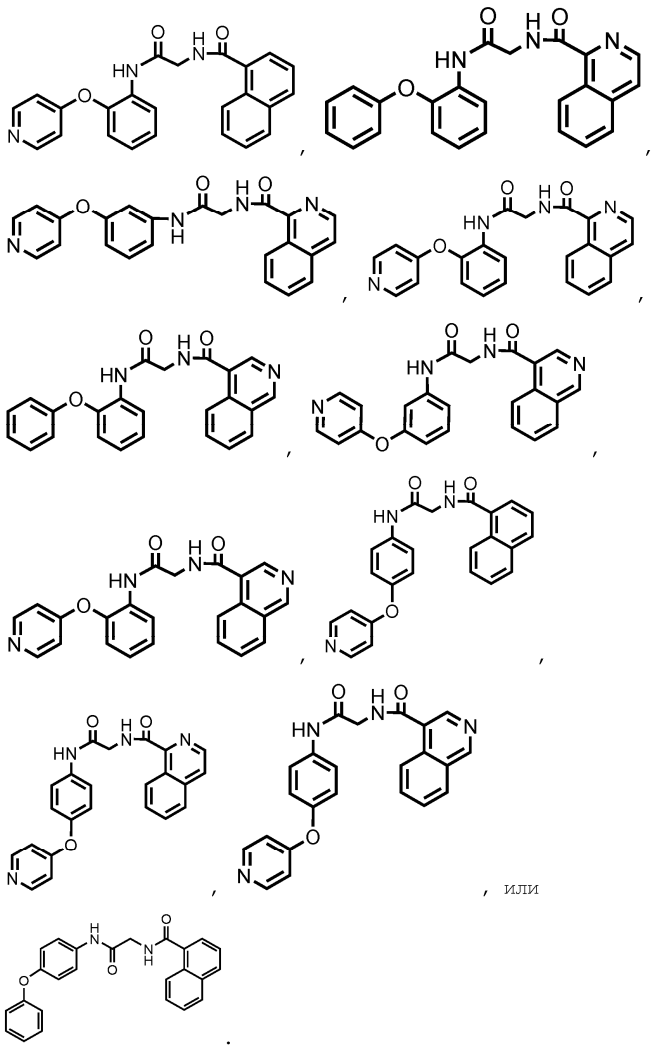
30. Соединение по п.1 формулы


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

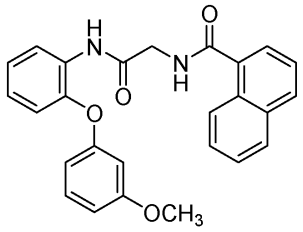
,

,

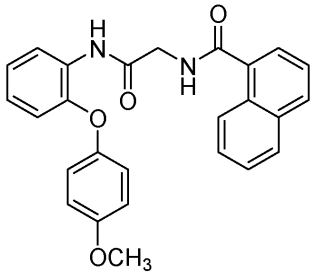


или

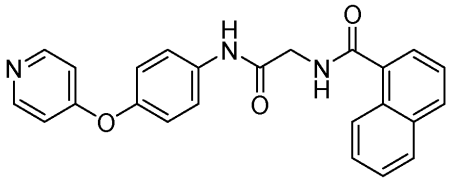
31. Соединение по п.1 или 2 формулы



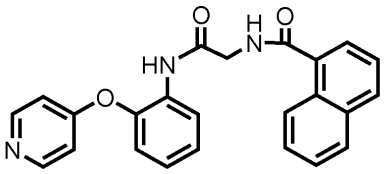
32. Соединение по п.1 или 2 формулы



33. Соединение по п.1 формулы



34. Соединение по п.1 или 2 формулы



35. Фармацевтическая композиция для лечения заболевания, связанного с активностью ядерного антигена клеточной пролиферации (PCNA), содержащая соединение по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

36. Фармацевтическая композиция для лечения рака, содержащая соединение по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент.

37. Фармацевтическая композиция по п.35 или 36, дополнительно содержащая противораковый агент.

38. Фармацевтическая композиция по п.37, отличающаяся тем, что противораковый агент представляет собой цисплатин.

39. Способ лечения заболевания, связанного с активностью PCNA у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемой соли.

40. Способ лечения рака у пациента, нуждающегося в таком лечении, причем указанный способ включает введение терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемой соли.

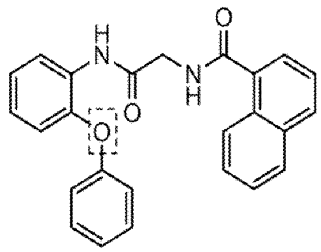
41. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой лейкоз, рак легкого, рак толстой кишки, рак центральной нервной системы, меланому, рак яичников, рак почек, рак предстательной железы или рак молочной железы.

42. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого.

43. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой трижды негативный рак молочной железы.

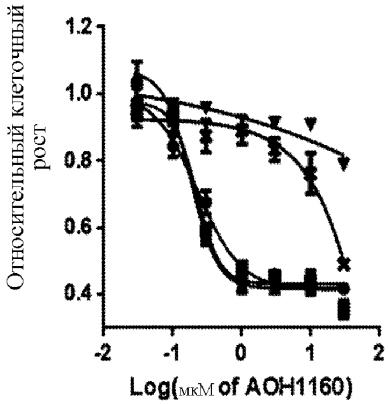
44. Способ по п.40, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой нейробластому.

45. Способ ингибирования активности PCNA, причем указанный способ включает приведение в контакт PCNA с эффективным количеством соединения по одному из пп.1-34 или его фармацевтически приемлемой соли.

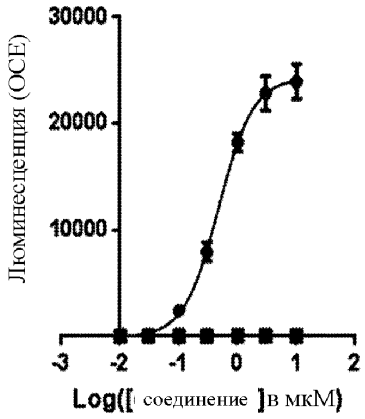


Молекулярная масса: 396.44

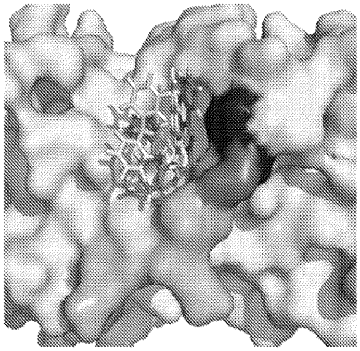
Фиг. 1A



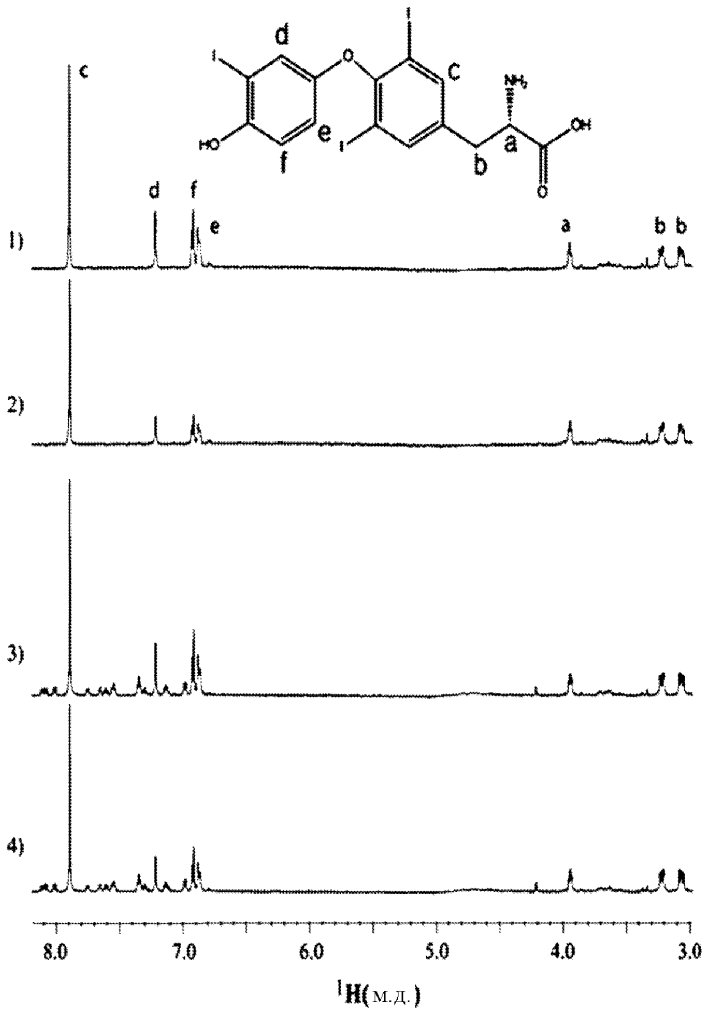
Фиг. 1B


Люминесценция (OCE)
30000
20000
10000
-3
-2
-1
0
1
2
Log([соединение]в мкМ)

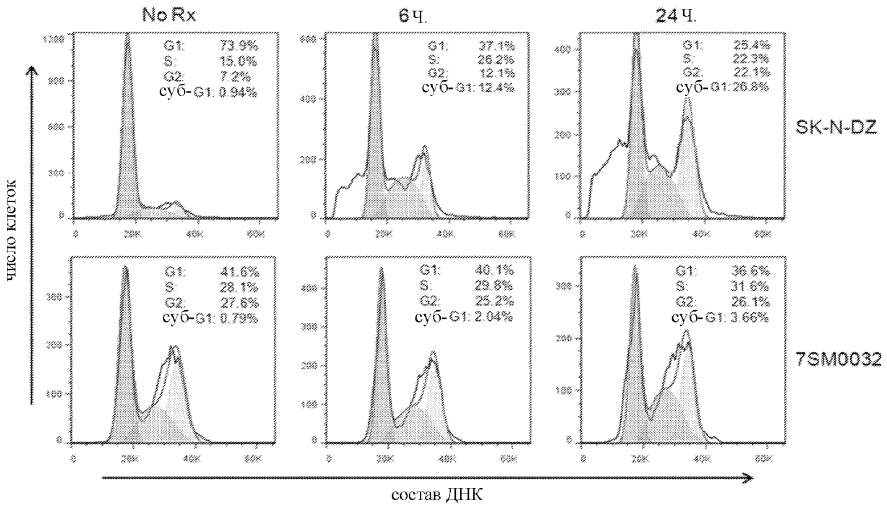
Фиг. 1C



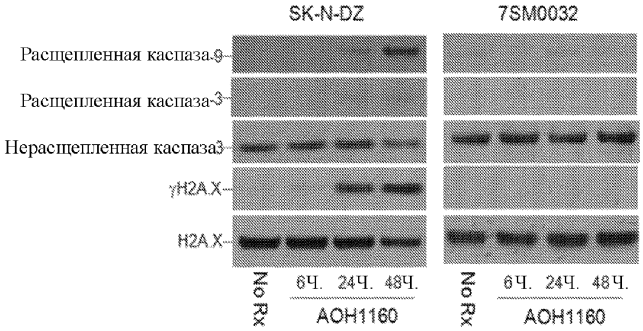
Фиг. 1D


1)
2)
3)
4)
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
¹H(м.д.)

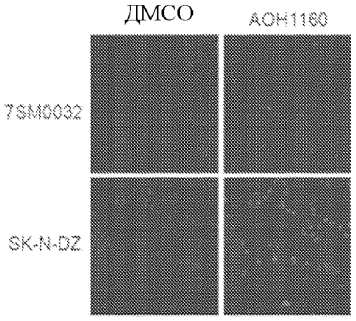
Фиг. 1E


No Rx
6 ч.
24 ч.
G1: 73.9%
S: 15.0%
G2: 7.2%
суб-G1: 0.94%
G1: 37.1%
S: 26.2%
G2: 12.1%
суб-G1: 12.4%
G1: 25.4%
S: 22.3%
G2: 22.1%
суб-G1: 26.8%
SK-N-DZ
G1: 41.6%
S: 28.1%
G2: 27.6%
суб-G1: 0.79%
G1: 40.1%
S: 29.8%
G2: 25.2%
суб-G1: 2.04%
G1: 36.6%
S: 31.6%
G2: 26.1%
суб-G1: 3.66%
7SM0032
число клеток
состав ДНК

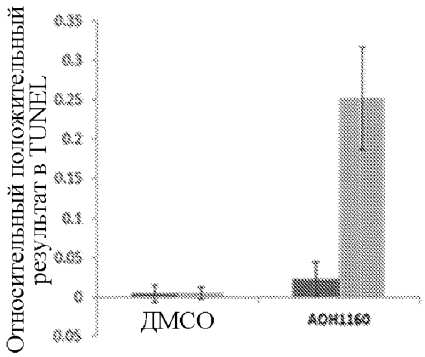
Фиг. 2A



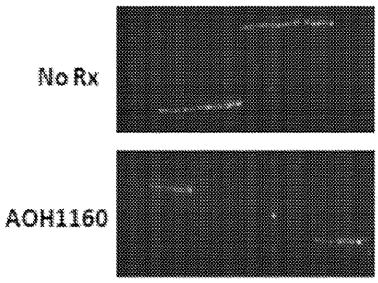
Фиг. 2B



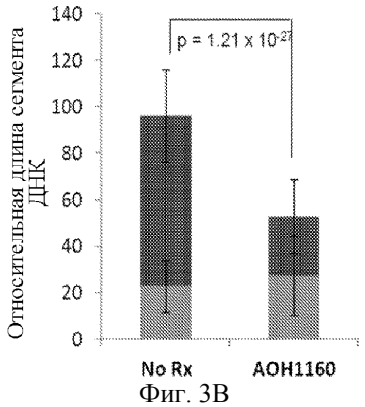
Фиг. 2C



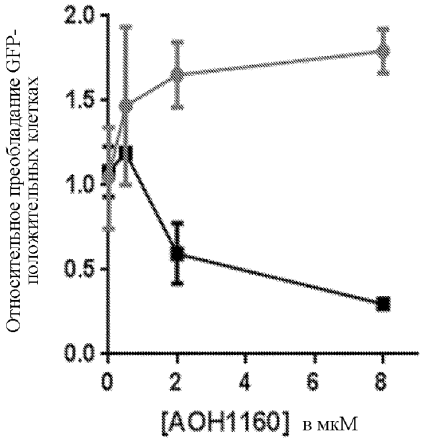
Фиг. 2D



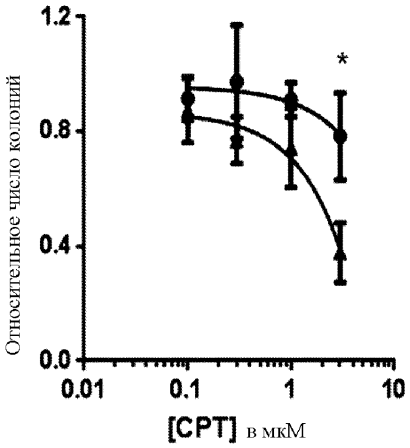
Фиг. 3A



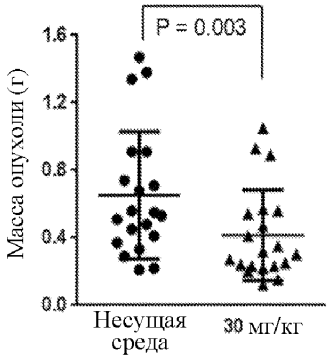
Фиг. 3B



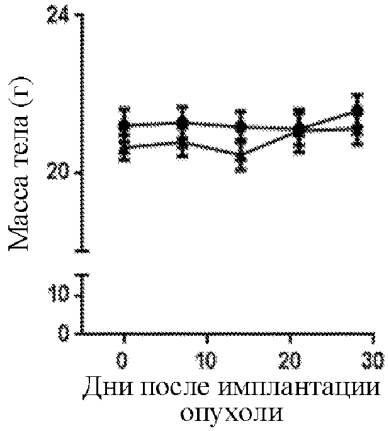
Фиг. 4



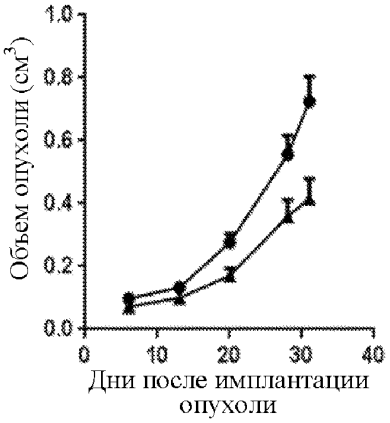
Фиг. 5



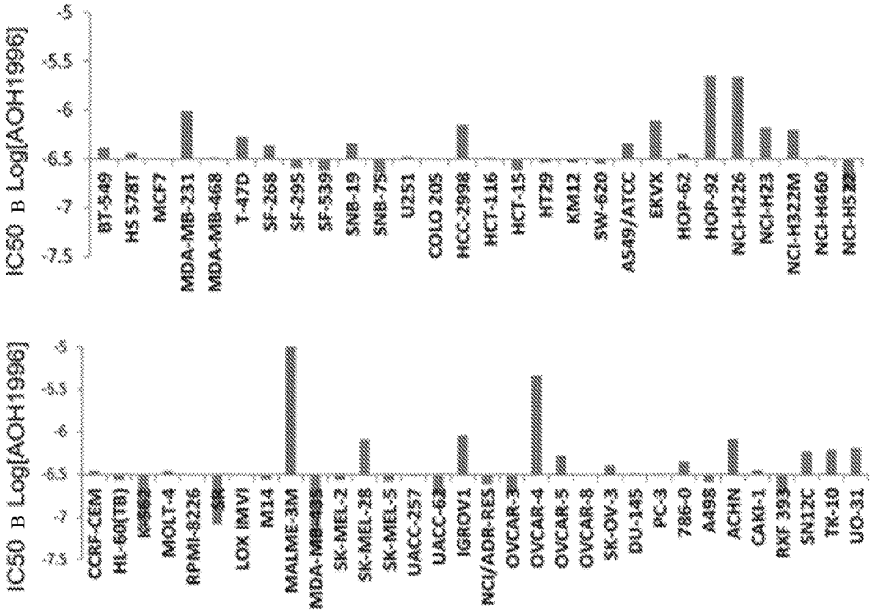
Фиг. 6A



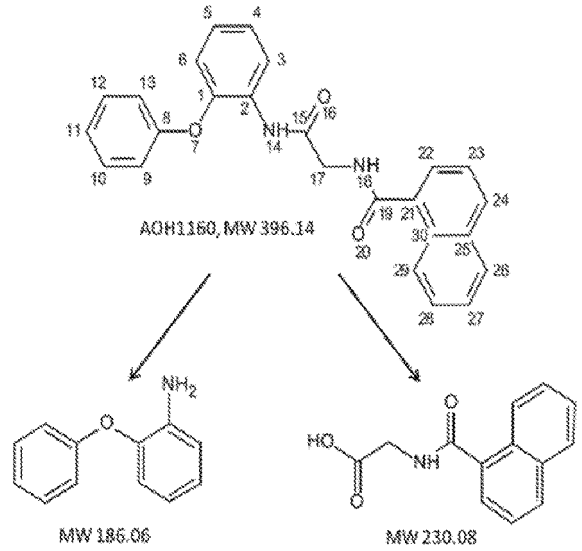
Фиг. 6B



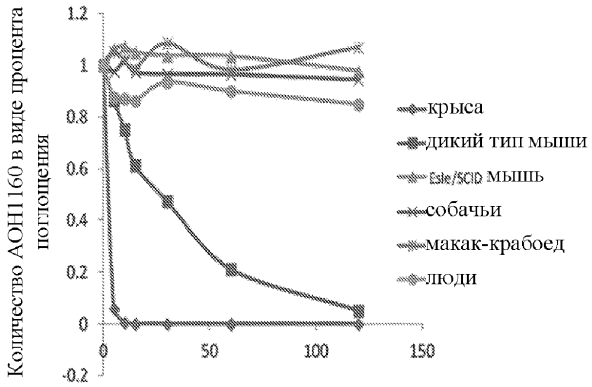
Фиг. 6C



Фиг. 7



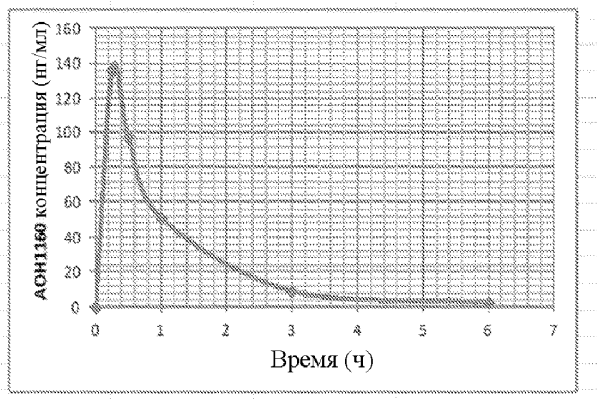
Фиг. 8A



Фиг. 8B

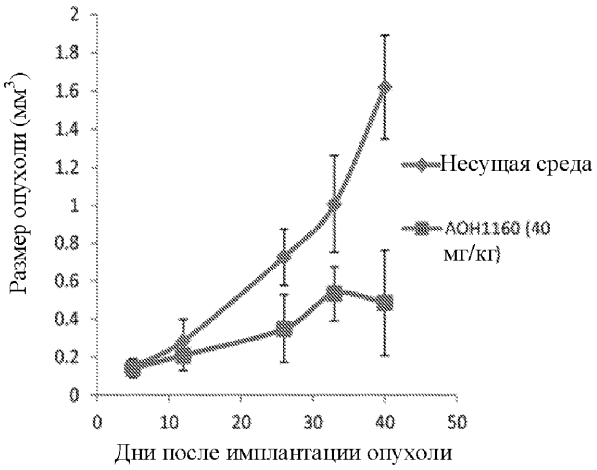
AOH1160 в ESIE/SCID ПЛАЗМЕ МЫШИ (нг/мл)

ВРЕМЯ (Ч)	ОбразецFR 1	ОбразецFN 2	ОбразецMR 1	ОбразецMN 2
0,25 Ч	152,9658	132,2374	84,5499	175,4003
0,5 Ч	106,2552	124,4586	78,8169	78,6006
1,0 Ч	24,9088	23,912	97,2842	58,1846
3,0 Ч		9,5862	8,3769	8,4234
6,0 Ч	1,5511	1,7147	0,7379	5,9301
24 Ч	< 0,1	0,1044	< 0,1	< 0,1

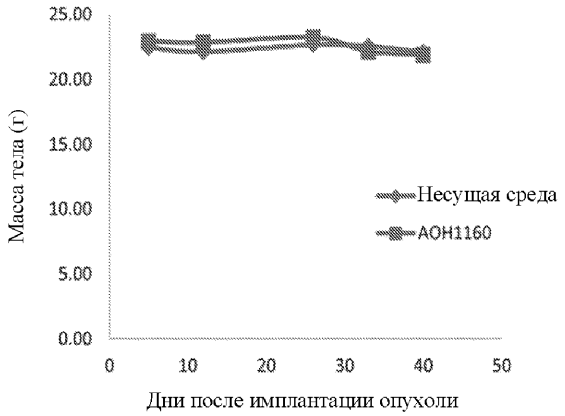


Cmax	136 нг/мл	340 нМ
AUC	~150 нг/мл*ч	

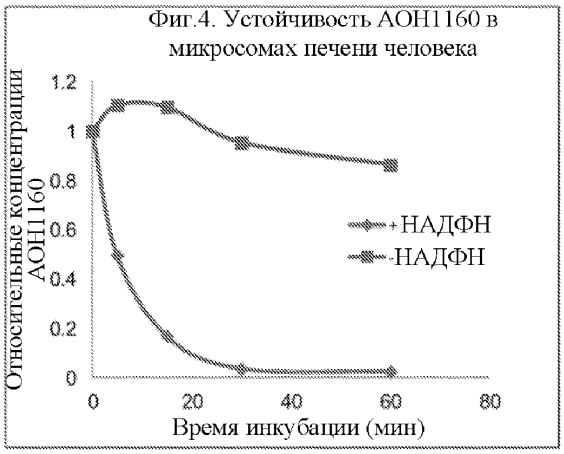
Фиг. 9



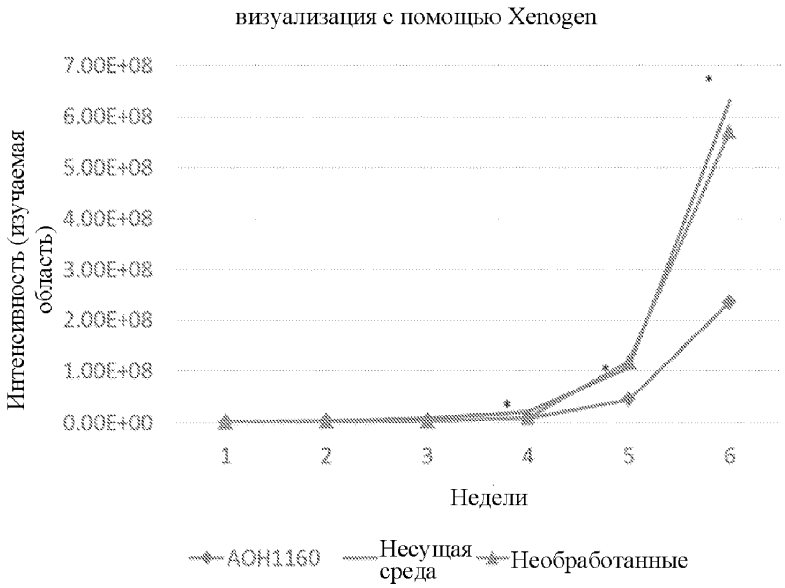
Фиг. 10A



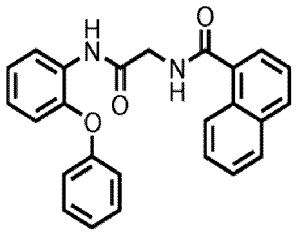
Фиг. 10B



Фиг. 11

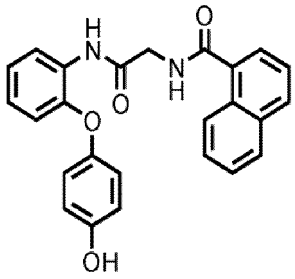


Фиг. 12



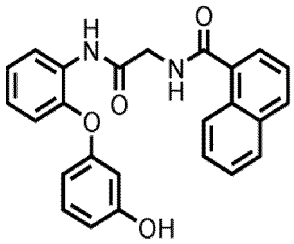
AOH1160: IC50 = ~200 нМ

Фиг. 13A



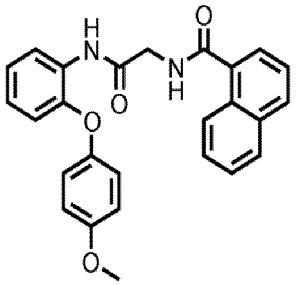
PCNA1: IC50 = 371 нМ

Фиг. 13B



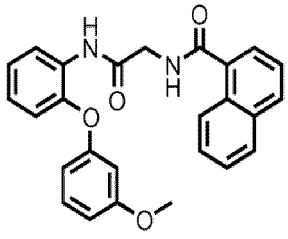
PCNA2: IC50 = 405 нМ

Фиг. 13C



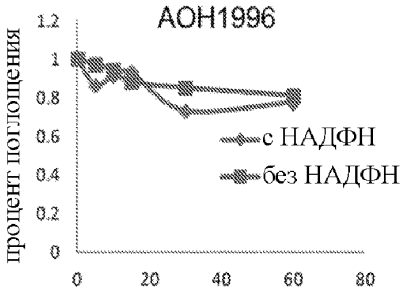
PCNA6: IC50 = 198 нМ

Фиг. 13D

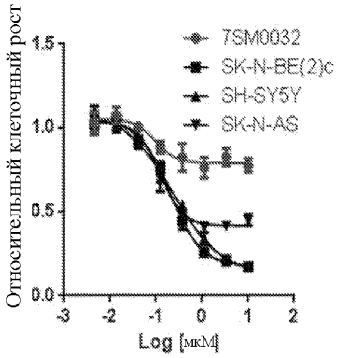


AOH1996: IC50 = 216 нМ

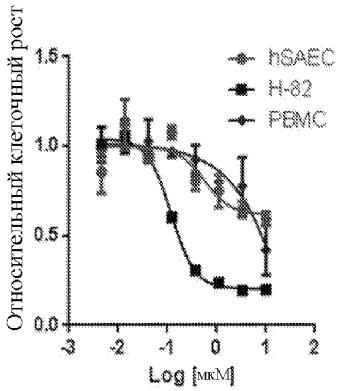
Фиг. 13E



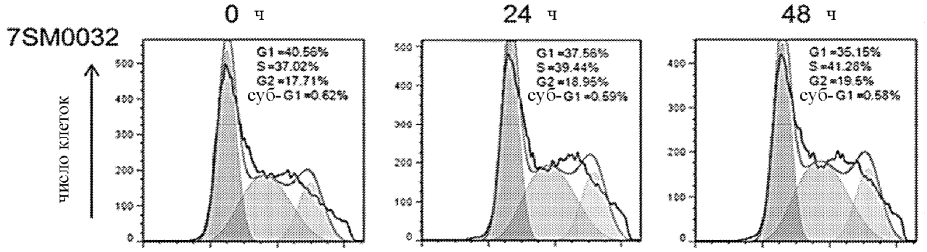
Фиг. 13F



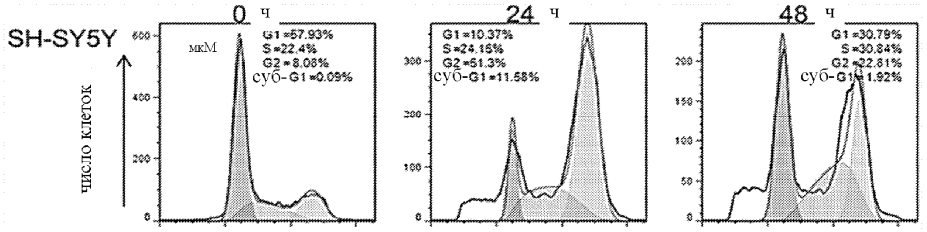
Фиг. 14A



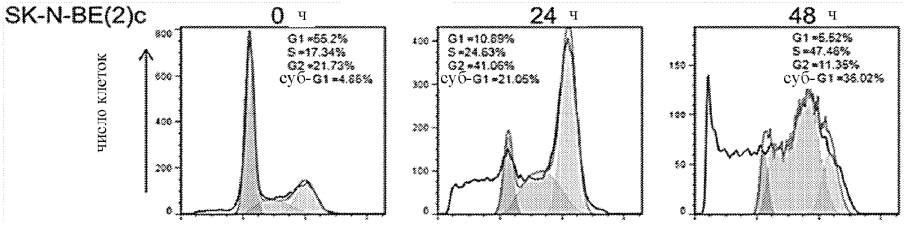
Фиг. 14B



Фиг. 15A



Фиг. 15B



Фиг. 15C